

Klinik und Poliklinik für Strahlenheilkunde
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

**Einsatz der Magnetresonanztomographie zur
Laser-induzierten Thermotherapie**

Anwendungsgebiete
Optimierung der Prozess- und Erfolgskontrolle

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Diagnostische Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Dr. med. Christian Stroszczyński
geboren am 18. Dezember 1966 in Wiesbaden

Berlin, 01. November 2001

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gutachter:

1. Prof. Thelen
Institut für Radiologie Universität Mainz

2. Prof. Post
Chirurgische Klinik Universitätsklinikum Mannheim

Öffentlicher Vortrag und Habilitation am 02. 07. 2002

Vortrag: „Die Magnetresonanztomographie mit Eisenoxidpartikeln zur Diagnostik von Lebertumoren“

Zusammenfassung

Thermoablationsverfahren werden in der klinischen Routine zur Therapie bei Patienten mit primären Lebertumoren und Lebermetastasen eingesetzt, bei denen von einer Operation abgesehen wird. Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein minimal invasives radiologisches Verfahren zur perkutanen Tumorablation. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) am Hochfeldtomographen (1.5 Tesla) steht eine radiologische Methode mit der Option einer präzisen Prozesskontrolle der Thermoablation und einer suffizienten Erfolgskontrolle zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es, im Tierexperiment die Anwendung der LITT zur Ablation von Pankreasgewebe zu erproben, das Potenzial der MRT für die Prozesskontrolle der LITT am Pankreas zu bestimmen und neue MRT-Sequenzen mit neuen Kontrastmitteln für die Optimierung der Erfolgskontrolle zu erforschen. Die LITT am Pankreas im Rahmen einer Pilotstudie an 15 Läufer Schweinen war perkutan komplikationsarm durchführbar, generalisierte Pankreatitiden oder Blutungen traten nicht auf. Die qualitative Prozessbeobachtung mittels thermosensitiver Sequenzen zeigte eine hohe Übereinstimmung zwischen magnetresonanztomographisch dokumentierten Thermoeffekten und histopathologisch verifizierten thermisch induzierten Nekrosen. Die Untersuchung und invasive Kalibrierung verschiedener Messmethoden in vivo zur quantitativen MRT-Thermometrie ergab Vorteile für den Einsatz der Protonenresonanzfrequenz-Methode. Zur Optimierung der Erfolgskontrolle nach LITT von Lebergewebe im Tierexperiment sowie klinisch bei Lebermetastasen wurden die MRT-Kontrastmittel Gadomesoporphyrin, Eisenoxid und Gadobutrol erprobt. Mittels Spätaufnahmen 6 – 18 h post injectionem wurden mit Gadobutrol thermisch induzierte Nekrosen präzise visualisiert.

Schlagwörter:

Lebermetastasen, Pankreaskarzinom, Magnetresonanztomographie, Laserinduzierte Thermotherapie, Interventionelle Radiologie, Thermoablation, Thermometrie, Späthenancement

Abstract

Thermoablation of primary liver tumors and liver metastases is widely used in patients without surgical options. The laser-induced thermotherapy (LITT) is a minimal invasive radiologic procedure for percutaneous tumor ablation. With high field magnetic resonance imaging at 1.5, monitoring of thermoablation and visualization of thermal induced ablation zones can be performed precisely. Aim of this work was to investigate the feasibility of MR-guided LITT of pancreatic tissue and to optimize the contrast between thermal induced lesions, residual tumor and normal tissue after LITT procedure.

MR-guided LITT was feasible in 15 female pigs, generalized pancreatitis or bleeding did not occur. MR monitoring by thermosensitive sequences precisely visualized thermal induced ablation zones verified by histopathologic examination. Best results of MR thermometry (thermo-mapping) were obtained by proton resonance frequency method. Gadolinium-mesoporphyrine, superparamagnetic iron oxides (SPIO) and gadobutrol were used to optimise ablation control. Late enhanced imaging 6 – 18 hours after injection of gadobutrol precisely visualized thermal induced necrosis.

In conclusion, percutaneous MR guided LITT of pancreatic tissue of female pigs was feasible and monitoring of thermoablation could be performed accurately. In contrast to other imaging methods, MR using new contrast agents enables accurate visualization of thermal induced necrosis.

Keywords:

Liver metastases, pancreatic cancer, magnetic resonance tomography, interventional radiology, thermoablation, thermometry, late enhancement

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Problemstellung **1**

2. Grundlagen **2**

2.1. Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) **2**

2.1.1. Biologische Effekte des Lasers 2

2.1.2. Applikationssystem 5

2.1.3. Klinische Anwendungen der LITT 8

2.1.4. Rationale für die Erprobung der LITT beim Pankreaskarzinom 12

2.2. Prozesskontrolle der LITT **13**

2.2.1. Magnetresonanztomometrie (MRTh) 13

2.2.2. Sonographie 16

2.3. Erfolgskontrolle der LITT **18**

3. Anwendung der LITT am Pankreas **21**

(Tierexperiment)

3.1. Material und Methodik **21**

3.1.1. Evaluation perkutaner Techniken 21

3.1.2. MRT-gestützte Prozessbeobachtung 27

3.1.3. Verlaufsbeobachtung und histopathologische Korrelation 28

3.2. Ergebnisse **30**

3.2.1. Evaluation perkutaner Techniken 30

3.2.2. MRT-gestützte Prozessbeobachtung 31

3.2.3. Verlaufsbeobachtung und histopathologische Korrelation 35

3.3. Diskussion **42**

3.3.1. Wahl der radiologischen Methode 42

3.3.2. Durchführbarkeit verschiedener perkutaner Techniken 43

3.3.3. Reaktion des normalen Pankreasgewebes auf die LITT 43

3.3.4. MRT-gestützte Prozessbeobachtung 47

3.3.5. Klinische Anwendungen lokaler Ablationsverfahren beim
Pankreaskarzinom 48

3.3.6. Ausblick	50
-----------------	----

4. Prozesskontrolle	53
----------------------------	-----------

4.1. Tierexperimente zur Magnetresonanztomographie (MRTh)	53
4.1.1. Material und Methode	53
4.1.2. Ergebnisse	59
4.1.3. Diskussion	70
4.1.4. Ausblick	74
4.2. Klinische Evaluation der sonographischen Prozesskontrolle	75
4.2.1. Material und Methode	75
4.2.2. Ergebnisse	79
4.2.3. Diskussion	87

5. MRT-Erfolgskontrolle mit neuen Kontrastmitteln	91
--	-----------

5.1. Material und Methoden	91
5.1.1. Vorversuche: Tierexperimente	91
5.1.1.1. Vorversuch: Histopathologische Korrelation	91
5.1.1.2. Vorversuch: Gd-Mesoporphyrin	97
5.1.1.3. Vorversuch: Gadobutrol	99
5.1.1.4. Vorversuch: Resovist	102
5.1.2. Klinische Evaluation von Gadobutrol	104
5.2. Ergebnisse der klinischen Evaluation	107
5.3. Diskussion	114

6. Zusammenfassung	127
---------------------------	------------

7. Literatur	131
---------------------	------------

8. Danksagung	157
----------------------	------------

Eidesstattliche Versicherung	159
------------------------------	------------

1. Problemstellung

Die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) ist eine junge minimal invasive Methode zur interstitiellen Tumorablation (13, 40, 172). Zur Durchführung der LITT bei malignen Tumoren sind folgende Arbeitsschritte notwendig:

1. Indikationsstellung
2. Platzierung der Katheter / Prozesskontrolle
3. Erfolgskontrolle

Anschließend erfolgen im Rahmen der onkologischen Nachsorge die Verlaufsbeobachtung.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrastes, der Option einer thermometrischen Prozesskontrolle und der Möglichkeit einer spezifischen Kontrastierung zwischen dem abladierten Tumorgewebe, dem Resttumor und dem gesunden Gewebe ein Verfahren, das potentiell alle Anforderungen an eine bildgebende Methode für die LITT erfüllt.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift sollen folgende Punkte untersucht werden:

1. Neue Indikationen: Erprobung der Durchführbarkeit einer MRT-gestützten Laser-induzierten Thermotherapie zur Ablation von Pankreasgewebe am Tiermodell.
2. Prozesskontrolle: Optimierung der MRT-gestützten Prozesskontrolle für die speziellen Anforderungen der LITT am Pankreas. Evaluation der Möglichkeiten der Sonographie als Alternative zur CT und MRT am Beispiel der LITT bei Patienten mit Lebertumoren.
3. Erfolgskontrolle: Verbesserung der Erfolgskontrolle mit der MRT in Hinblick auf die Kontrastierung zwischen thermisch induzierter Nekrose, gesundem Gewebe und Residualtumor durch den Einsatz neuer Kontrastmittel am Beispiel maligner Lebertumoren.

2. Grundlagen

2.1. Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

2.1.1. Biologische Effekte des Lasers

Grundsätzlich werden Laser in der Medizin bei vier unterschiedlichen Verfahren angewendet (128):

1. Optische Signal- und Bildgebung
2. Schneiden/ Entfernen von Gewebe
3. Photodynamische Therapie (PDT)
4. Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

Der gewünschte Effekt des Laserlichts bestimmt die Art des Lasers, die Laserleistung und die Applikationsform. Prinzipiell ist zwischen thermischen Effekten, also Prozessen mit Wärmeentwicklung, und sogenannten "Nicht-thermische Effekten" wie der Photoablation, Photodisruption oder Photofragmentation zu unterscheiden. Diese "Nicht-thermischen" Effekte spielen für die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) keine wesentliche Rolle (56, 128).

Bei der Laser-induzierten Thermotherapie (syn.: Laser-induzierte Koagulation (LIC), interstitielle Photokoagulation, Laserablation, interstitial thermal laser ablation) wird vor allem der thermische Effekt des Laserlichtes auf das umliegende Gewebe genutzt. Ziel dieser Methode ist die in-situ-Denaturierung und Koagulation des Tumorgewebes. Bei einer Erhitzung des Gewebes auf über 60° C tritt nach wenigen Sekunden der irreversible Zelltod infolge einer Proteindenaturierung ein. Der Grad der irreversiblen Gewebeerstörung zwischen 45° - 60° C ist zeitabhängig (Tabelle 1).

Tabelle 1

Gewebeeffekte der Laser-induzierten Erwärmung in Abhängigkeit von der Temperatur

Temperatur (°C)	Überwiegende Gewebeeffekte
37° - 40°	keine irreversiblen Gewebeschäden
40° - 45°	potentiell reversibler Zellschaden: <i>“Hyperthermie“-Effekte:</i> Enzyminduktion Ödemausbildung Membranauflockerung
45° - 60°	zeitabhängig: Apoptose / Zelltod 45° C : 6 Stunden 50° C : 12 Minuten 55° C : 15 Sekunden
60° - 80°	sofortiger Zelltod Proteindenaturierung beginnende Koagulation Nekrose
80° - 100°	Kollagendenaturierung Membrandefekte
100° - 150°	Trocknung
150° - 300°	Karbonisation
> 300°	Vaporisation, Vergasung <i>in Anlehnung an Roggan (128)</i>

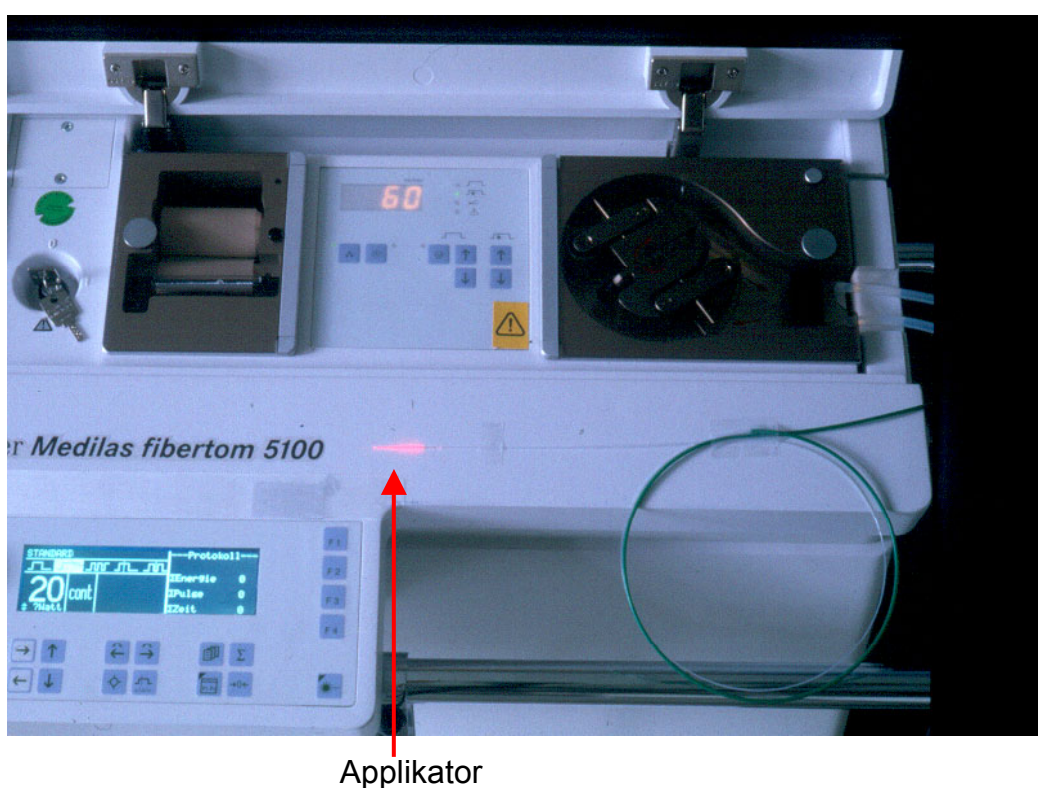
Im Gegensatz zu der Hyperthermie im eigentlichen Sinne, die auf thermisch induzierte Effekte in einem Temperaturbereich zwischen 40° - 45° abzielt, wird bei der LITT eine Erhitzung des Zielvolumens auf einen Temperaturbereich zwischen 60° - 100° Celsius zur kompletten Gewebedestruktion angestrebt. Limitierend für die applizierte Leistung ist das Eintreten einer unerwünschten Karbonisation oder Vaporisation.

Mittels minimal invasiver Techniken werden Lichtwellenleiter in das zu behandelnde Gewebe eingebracht. Am distalen Ende des Lichtleiters befindet sich ein diffus Licht-streuender Applikator, der eine gleichmäßige Verteilung des Lichtes in alle Richtungen bewirkt. Aufgrund der Absorption der Photonen erfolgt eine gleichmäßige Erwärmung mit konsekutiver Denaturierung des bestrahlten Gewebes. Die Eindringtiefe des Laserlichtes ist abhängig von der Wellenlänge und von der Gewebespezifischen Absorption.

Ein Optimum besteht für Licht im nahen Infrarotbereich. Zur LITT werden deshalb vor allem Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat Laser (Nd:YAG-Laser, Wellenlänge 1064 nm, Abbildung 1) oder Diodenlaser eingesetzt (56, 122, 128).

Abbildung 1

Nd:YAG-Laser zur Laser-induzierten Thermotherapie



Obwohl die Eindringtiefe des Lichtes im nahen Infrarotbereich im humanen Gewebe maximal 1,2 cm beträgt, lassen sich aufgrund der Konvektion und der Konduktion größere Ablationszonen erzielen, die durch den synchronen Einsatz mehrerer Applikatoren noch vergrößert werden können (174). Bei der kontinuierlichen Einwirkung des Laserlichtes in vivo erfolgt in Abhängigkeit der Gewebe-spezifischen Eigenschaften über 6 - 10 Minuten eine radiäre Ausbreitung des Thermoeffektes, während sich ab der zehnten Minute im Regelfall ein Gleichgewicht mit unveränderten Isothermen einstellt.

Wird die Laseranwendung über 15 – 20 Minuten durchgeführt, besteht ein guter Kompromiß zwischen der klinisch tolerierbaren Applikationszeit und der angenähert exponentiellen Abhängigkeit zwischen der induzierten Temperatur und der erreichten irreversiblen Zellschädigung (3, 123, 172).

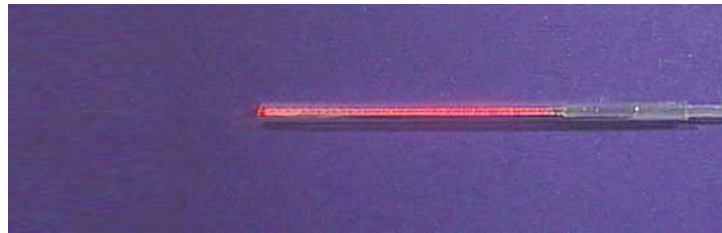
2.1.2. Applikationssystem

Für den Einsatz der LITT zur minimal invasiven Tumorablation wurden unterschiedliche Applikatoren entwickelt, die zwischen 400 – 600 µm durchmessen. Erste klinische Anwendungen wurden mit nicht gekühlten Applikationssystemen durchgeführt (11, 13, 95, 172). Hierbei war die applizierte Leistung auf etwa 2 Watt / cm Applikatorlänge limitiert, da höhere Energien zu einer zentralen Karbonisation führten. Durch die Entwicklung eines intern wassergekühlten Applikatorsystems wurde eine Steigerung der maximal applizierbaren Leistung auf 12.5 Watt / cm Applikatorlänge erreicht, ohne dass Karbonisationen auftraten (173). Trotz gleichbleibender Eindringtiefe des Lichtes können seitdem aufgrund einer vermehrten Wärmeabgabe an das umliegende Gewebe über Konvektion und Konduktion mit diesem System bis zu 4.5 cm durchmessende Ablationszonen erreicht werden. Nachteilig ist jedoch eine Zunahme des Durchmessers der Applikatorsysteme auf 9 French (Abbildung 2, 3).

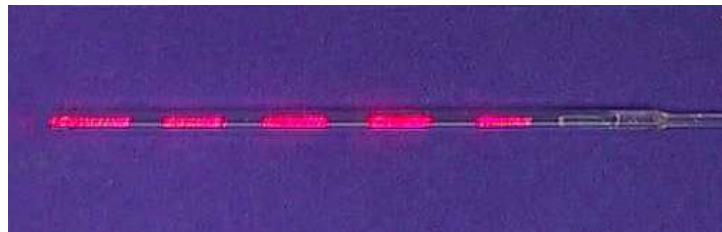
Abbildung 2

Auswahl einiger Applikatoren zur LITT

a) Diffuser
Applikator,
ungekühlt



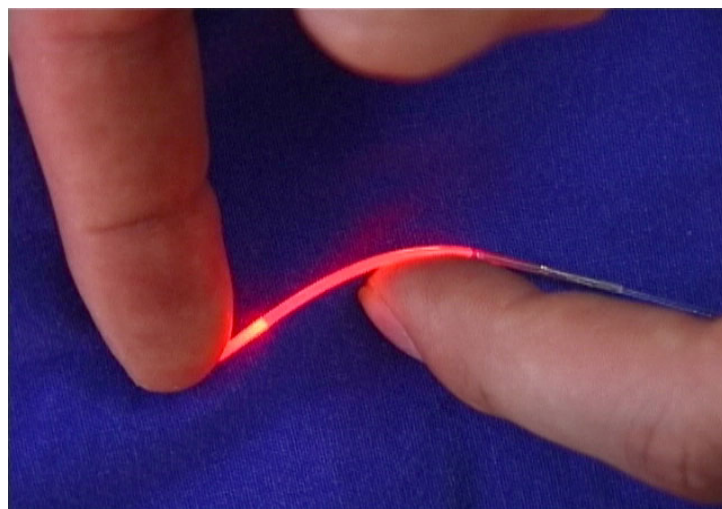
b) Zebra-
Applikator



c) Intern
gekühlter
Applikator



d) Flexibler
Applikator



2.1.3. Klinische Anwendungen der Laser-induzierten Thermotherapie

Allgemein

Mit der Weiterentwicklung der radiologischen Methoden wurde seit den achtziger Jahren die Laser-induzierte Thermotherapie als minimal invasives interstitielles Tumorablationsverfahren bei einer Reihe von malignen und benignen Tumoren offen chirurgisch oder perkutan-interventionell erprobt (11, 13, 37, 95, 110). Untersuchungen an größeren Kollektiven erfolgten zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (85, 102, 103), bei Lebermetastasen und beim hepatozellulären Karzinom (2, 4, 15, 36, 44, 171, 182), bei malignen ZNS-Tumoren (8, 70), bei benignen und malignen Mammatumoren (13, 25), bei Nierentumoren (131), bei Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs (31, 68, 175) und gynäkologischen Tumoren (78).

Zusammen mit anderen thermoablativen Verfahren wie der Radiofrequenzablation (RFA) (10, 18, 24, 39, 166), der Mikrowellenkoagulation (104, 185) und der Kryotherapie (139, 140, 160) wird der Laser-induzierten Thermotherapie vor allem klinische Bedeutung bei der Behandlung von Lebertumoren beigemessen. Ebenso werden weitere Verfahren zur lokalen Tumorablation wie die photodynamische Therapie (PDT) und der fokussierte Ultraschall (91, 119) derzeit erprobt. Gegenüber der perkutanen Äthanolinjektion ist vor allem die homogenere Verteilung der letalen Temperatureinwirkung von Vorteil (28, 47). Die passagere oder bleibende Reduktion der Leberperfusion, z.B. durch in die Pfortader eingebrachte Ballons, führt zu einer Augmentation des Thermoeffektes bei gleicher applizierter Leistung der Thermoablationssysteme, ist jedoch methodisch aufwendiger (41, 117, 129, 138).

LITT bei Lebertumoren

Allgemein wird nach wie vor die chirurgische Resektion als Therapiestandard zur Tumorthherapie unter kurativer Zielsetzung angesehen (59, 134, 148). Hierbei wurden mediane Überlebenszeiten nach vollständiger Metastasenresektion beim kolorektalen Karzinom zwischen 27 Monaten und 46 Monaten publiziert, während das mediane Überleben bei Patienten mit Lebermetastasen ohne antitumorale Therapie weniger als ein Jahr betrug (59, 132, 135, 148).

Über die LITT bei Patienten mit Lebermetastasen liegen bisher Daten aus Phase I und Phase II Studien vor. Erste Ergebnisse über die Laser-induzierte Thermotheapie (LITT) bei Lebertumoren wurden 1985 von Hashimoto (54) publiziert. Bis heute wurden überwiegend Patienten behandelt, bei denen eine Kontraindikation zur operativen Resektion vorlag (4, 44, 111, 167). Die publizierten Daten zum Therapieerfolg nach LITT von Lebertumoren variieren in Abhängigkeit von den Einschlusskriterien (insbesondere Histologie des Tumors, Anzahl und Größe der behandelten Läsionen, Vorliegen einer synchronen oder metachronen Metastasierung, Anzahl der Vorbehandlungen).

Für die LITT bei Lebermetastasen ergeben sich analog zu der Leberresektion und zu anderen interstitiellen Ablationsverfahren folgende Parameter, die die Prognose günstig beeinflussen: eine geringe Anzahl der Metastasen ($n < 5$), eine geringe Größe der behandelten Tumoren ($x < 5$ cm), eine niedrige Wachstumsrate (Grading) und der Ausschluß extrahepatischer Tumormanifestationen (50, 67, 112, 180). Die publizierten mittleren Überlebenszeiten nach der Behandlung von malignen Lebertumoren betragen zwischen 27 Monaten und 46 Monaten (44, 55, 61, 170). Für ein großes Patientenkollektiv ($n = 360$) mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms wurde eine mittlere Überlebenszeit von 42,6 Monaten ermittelt (170). Eine Phase III Studie mit dem Ziel des Vergleiches der Ergebnisse der Resektion mit der LITT bei ausschließlich hepatischer Rezidivmanifestation konnte aufgrund von Problemen bei der Rekrutierung nicht abgeschlossen werden (171).

Ebenso wurde die Laser-induzierte Thermotherapie bei Metastasen des Mammakarzinoms und beim hepatozellulären Karzinom an größeren Kollektiven geprüft. Auch hier wurden hohe lokale Kontrollraten publiziert (171), jedoch stehen Ergebnisse aus randomisierten oder multizentrischen Studien noch aus.

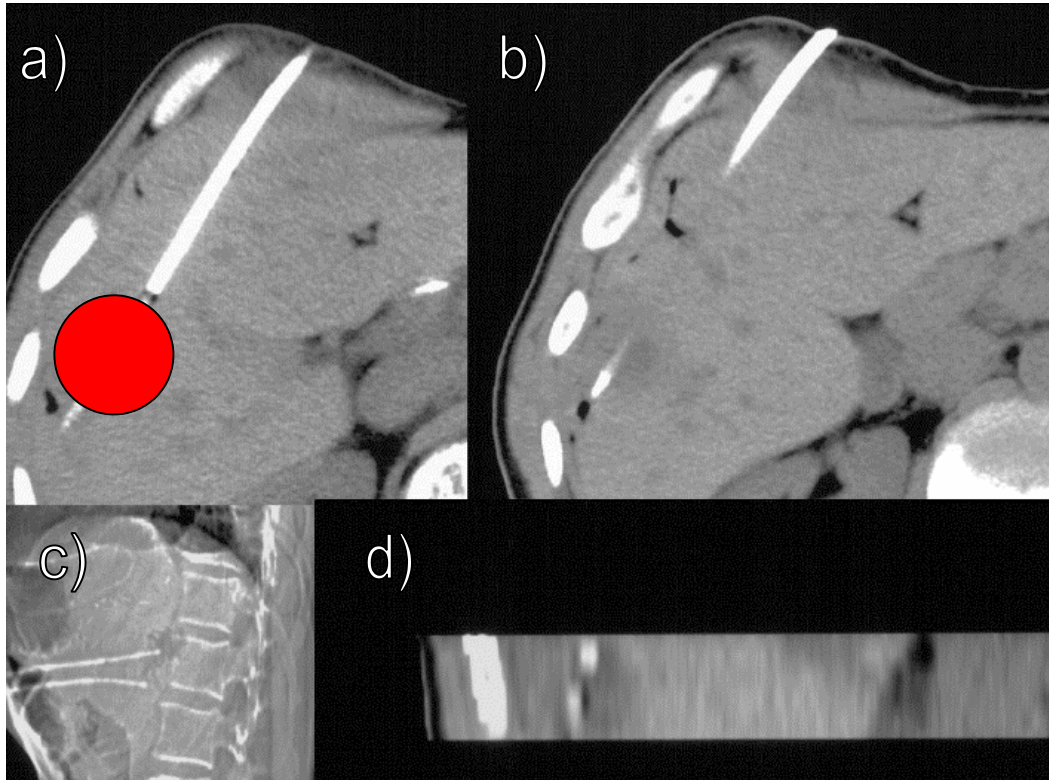
Durchführung der Intervention / Platzierung der Applikatoren

Die Platzierung der Applikatoren bei minimal invasiven Therapien erfolgt in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Art des Verfahrens entweder *offen chirurgisch* mit visueller, palpatorischer oder sonographischer Kontrolle oder *perkutan radiologisch* mittels der Sonographie, der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie (4, 22, 65, 127).

In unserer Klinik ist die perkutane LITT zur Ablation von primären und sekundären Lebertumoren nach Ausschluß einer Indikation zur chirurgischen Resektion etabliert (62, 172). Die LITT erfolgt im Regelfall nach örtlicher Betäubung und intravenöser Analgesie (bedarfsgerechte Gabe von Opiaten). Die thermostabilen Katheter werden CT-gestützt platziert. Für die Ablation der Lebertumoren werden intern gekühlte Applikatoren verwendet. Nach Infiltrationsanästhesie der Kutis und der Leberkapsel wird die Chiba-Nadel in das Zentrum des Tumors positioniert. Nach Einführen eines steifen Drahtes durch die Hohnadel erfolgt die Dehnung des Stichkanals mittels 5 – 9 French Dilatatoren. Anschließend wird die Schleuse eingeführt und der Draht entfernt. Durch die Schleuse erfolgt die Positionierung des Thermokatheters, anschließend wird die Schleuse um 5 cm reponiert. In Abhängigkeit von der Größe der zu behandelnden Läsion werden Lichtleiter mit 2 – 4 cm langen diffus lichtstreuenden Applikatoren eingesetzt. Unter der Zielsetzung der vollständigen Ablation mit einem Sicherheitssaum von 10 mm erfolgt bei Läsionen bis zu 2 cm Durchmesser die Positionierung von einem Applikator und bei Läsionen zwischen 2 – 5 cm die Platzierung von 2 – 4 Applikatoren (Abbildung 4).

Abbildung 4

CT-gestützte Platzierung zweier intern gekühlter Applikatorsysteme



a) und b) zeigen die intraläsionale Platzierung zweier Applikatoren. Die voraussichtliche Ablationszone ist rot eingezeichnet. c) Seitliches Topogramm. d) Koronare Rekonstruktion. Zur Anhebung des Kontrastes wurden die Katheter passager mit Röntgenkontrastmittel gefüllt.

Nach Positionierung der thermostabilen Katheter erfolgt die Laser-Anwendung unter bildgestützter *Prozeßkontrolle* mit anschließender *Erfolgskontrolle*, auf die jeweils in den folgenden Kapiteln 4 und 5 eingegangen werden soll. Im Anschluss an die Thermablation werden die Thermokatheter entfernt. Beim Entfernen der Schleusen erfolgt gleichzeitig die Injektion von 1–2 ml eines Fibrinklebers (Tissucol®) zur Verringerung des Blutungsrisikos. Nach einer stationären Überwachungsphase über 24 h werden die Patienten, ein unauffälliges Kontroll-CT bzw. MRT und unauffälliger klinischer Befund vorausgesetzt, entlassen.

2.1.4. Rationale für die Erprobung der LITT beim Pankreaskarzinom

Über die LITT am Pankreas bei malignen oder benignen Tumoren liegen bisher keine systematischen Arbeiten vor.

Das Karzinom des exokrinen Pankreas ist eines der bösartigsten Karzinome überhaupt und nur äußerst selten heilbar (118). Typischerweise tritt das Pankreaskarzinom zwischen der siebten und achten Lebensdekade auf, histologisch besteht bei über 95% der Patienten ein Adenokarzinom. Eine Chance auf Heilung besteht fast ausschließlich nur bei den Patienten, bei denen der Tumor ausschließlich auf das Pankreas begrenzt ist. Dies ist bei weniger als 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Fall (163, 178). Bei diesen Patienten besteht die Option einer kurativen Resektion, allerdings beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate auch bei Erreichen einer R0-Situation maximal 20% bei einem medianen Überleben von ca. 12 - 15 Monaten. Durch Verbesserung der Operationstechniken und des perioperativen Managements ist es zu einem Rückgang der postoperativen Mortalität in den letzten 20 Jahren gekommen (163), jedoch besteht insbesondere bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen weiterhin eine hohe postoperative Morbidität und eine relevante postoperative Mortalität (178).

Die Ansprechrate der Patienten mit fortgeschrittenem, nicht mit kurativer Intention resektablem Pankreaskarzinom auf eine Chemotherapie war bis zuletzt enttäuschend; die Chemotherapie mit 5-Fluoruracil + Folinsäure oder Taxanen (z.B. Paclitaxel, Docitaxel) zeigte Ansprechraten unter 20 % ohne signifikante Verbesserungen der Überlebensraten (136). In letzter Zeit wurden neoadjuvante multimodale Therapiekonzepte, die eine Polychemotherapie mit der perkutanen Strahlentherapie oder einer Brachytherapie kombinieren, erprobt. Hierbei wurden lokale Tumorkontrollraten bis zu 70% beschrieben (120, 164). Bei einigen Patienten mit initial nicht kurativ resektablen Tumoren wurde eine radikal operable Situation erreicht.

Ebenso wurde in Phase II Studien die Wirksamkeit von Gemcitabin belegt (113, 136, 154), hier stehen die Langzeitergebnisse der begonnenen Phase III Studien noch aus. Experimentell werden derzeit neue lokoregionäre Konzepte wie die intraarteriellen Chemotherapie oder Gentherapie (90) eingesetzt. Trotz aller bisherigen Anstrengungen beträgt das publizierte 5-Jahres-Überleben für alle Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom zwischen 4 – 5 % (19, 74).

Die Zusammenschau dieser Daten zeigt, dass zum einen ein großer Bedarf besteht für palliative, minimal invasive Therapiestrategien zur Behandlung der begleitenden Symptome wie Ikterus, Duodenalobstruktion und tumorassoziierten Schmerzen dieser Erkrankung. Zum anderen besteht für die antitumorale Therapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom die interdisziplinäre Aufgabe, durch den kombinierten Einsatz *lokaler*, *lokoregionärer* und *systemischer* Therapiekonzepte eine deutliche Verbesserung der Prognose zu erreichen.

2.2. Prozesskontrolle

Für die kontinuierliche Überwachung thermoablativer Interventionen stehen prinzipiell die Sonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zur Verfügung (4, 17, 69, 70, 144). An die Methode zur suffizienten Prozesskontrolle bestehen in erster Linie folgende Anforderungen:

- Hoher Kontrast zwischen normothermem und letal thermisch behandeltem Gewebe.
- Präzise Abbildung der letalen thermischen Einwirkung zur Vermeidung inkompletter Ablationen einerseits und unerwünschter Schädigungen andererseits.
- Dokumentation prozessrelevanter Komplikationen wie drohende Karbonisationen oder Blutungen.

Die Wahl der radiologischen Methode zur Prozesskontrolle wird vor allem beeinflusst durch deren Wertigkeit für die Abbildung des jeweilig behandelten Organs und durch die Charakteristika der interstitiellen Ablationsmethode. So bestehen im Gegensatz zur Kryotherapie, bei der auch in der CT eine hinreichende Kontrastierung des Eisballes zum normothermen Lebergewebe besteht, bei der Erhitzung des Gewebes im therapeutischen Bereich keine relevanten Änderungen der Röntgendichte (83). Während die *postinterventionelle Erfolgskontrolle* mittels kontrastmittelgestützter CT oder MRT obligat ist, erfolgt die Anwendung thermischer Ablationsverfahren in Abhängigkeit von den Möglichkeiten und Limitationen der jeweiligen Ablationsmethode entweder ohne bildgebende *Prozesskontrolle* (beispielsweise bei der offenen, chirurgischen Anwendung) oder mittels der Sonographie bzw. MRT (7, 10, 21, 43, 45, 48).

2.2.1. Magnetresonanz-Thermometrie (MRTh)

Seit der Einführung der Magnetresonanzthermometrie (MRTh) durch Dickinson (26) im Jahre 1986 sind mehrere Techniken zur noninvasiven Registrierung der Temperaturverteilung mittels der MRT beschrieben worden (69, 97, 115, 188). Diese Methoden können prinzipiell unterteilt werden nach der Art der temperatursensitiven MRT Parameter:

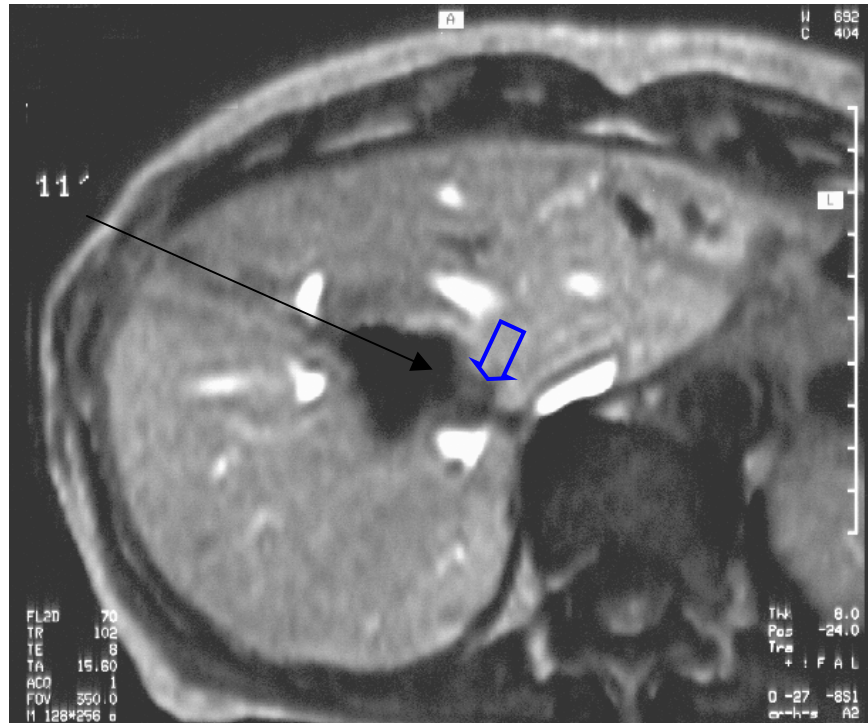
- Die T1-Methode (Spin-Lattice Relaxationszeit) (T1)
- Diffusionsmethode (D)
- Protonenresonanzfrequenz (PRF)

Ebenfalls kann über die Differenzbildung aus dem komplexen MRT Signal der Basisaufnahme vor der Intervention und während der thermischen Applikation eine Temperaturbestimmung erfolgen (komplexe Differenz (CD)). Dieses nachfolgend als CD-Methode bezeichnete Vorgehen basiert dann auf die temperaturabhängigen Effekte auf die Spin-Lattice Relaxationszeit *und* auf die Protonenresonanzfrequenz.

Wichtige Parameter, die die Wahl der geeigneten Methode beeinflussen, bilden die Art des interstitiellen Verfahrens und die tolerierte Akquisitionszeit für die Sequenz. So variieren die Anforderungen an eine temperatursensitive Sequenz bei den verschiedenen Methoden. Für die *Hyperthermie im eigentlichen Sinne* soll die Auflösung der Temperaturdifferenz weniger als 1°C betragen, wobei aufgrund der langsamen Temperaturerhöhung eine Akquisitionszeit von mehr als 60 Sekunden toleriert wird (97, 183, 184). Die spezifischen Anforderungen an die MRT Prozesskontrolle während *thermoablativer Verfahren wie der LITT* sind hingegen die möglichst verzögerungsfreie Dokumentation kurzfristiger Temperaturänderungen des behandelten Gewebes (Abbildung 5), wobei eine niedrigere Temporauflösung in Kauf genommen wird. Somit werden für die Überwachung der Thermoablation Akquisitionszeiten unter 20 Sekunden gefordert (35, 72, 121, 158).

Abbildung 5

Einsatz der MRT Prozesskontrolle zur LITT einer Lebermetastase



Die temperatursensitive T1-w Gradientenechosequenz zeigt den stark hypointensen Thermoeffekt. Präkaval besteht ein nicht erhitzter Residualtumor (offener Pfeil), so daß eine Positionskorrektur erforderlich ist. Der dünne Pfeil skizziert den Katheterverlauf.

Im klinischen Einsatz werden alle temperatursensitiven Messsequenzen (T1, D, PRF) durch Suszeptibilitätsartefakte der angrenzenden differenten Gewebe und der eingeführten Applikatoren, gerichtete und ungerichtete Objektbewegungen, Feld-inhomogenitäten und –instabilitäten, Driftphänomene, thermisch induzierte Alterationen des behandelten Gewebes sowie Änderungen der Gewebepfusion unter Anwendung thermischer Verfahren beeinflusst. Die T1-Methode ist im Vergleich mit der PRF und der Diffusionsmethode *in vitro* ungenauer in Bezug auf die Auflösung der Temperaturdifferenz (184). Alle drei genannten Verfahren ermöglichen eine *quantitative* Temperaturbestimmung. In praxi hat sich jedoch bisher die *qualitative* Beurteilung des Thermoeffektes auf T1-w Gradientenechosequenzen (T1-w GE), die die Grundlage für die Thermometrie nach der T1-Methode bilden, in unserer Klinik für die Prozesskontrolle der LITT von Lebertumoren durchgesetzt aus folgenden Gründen:

- Verzögerungsfreie Abbildung („on-line-monitoring“) der T1-w GE für die interaktive Prozesskontrolle.
- Hinreichende Ortsauflösung des Thermoeffektes bei Messzeiten < 20 sec. (Atemanhaltesequenz) der T1-w GE.

2.2.2. Sonographische Prozesskontrolle

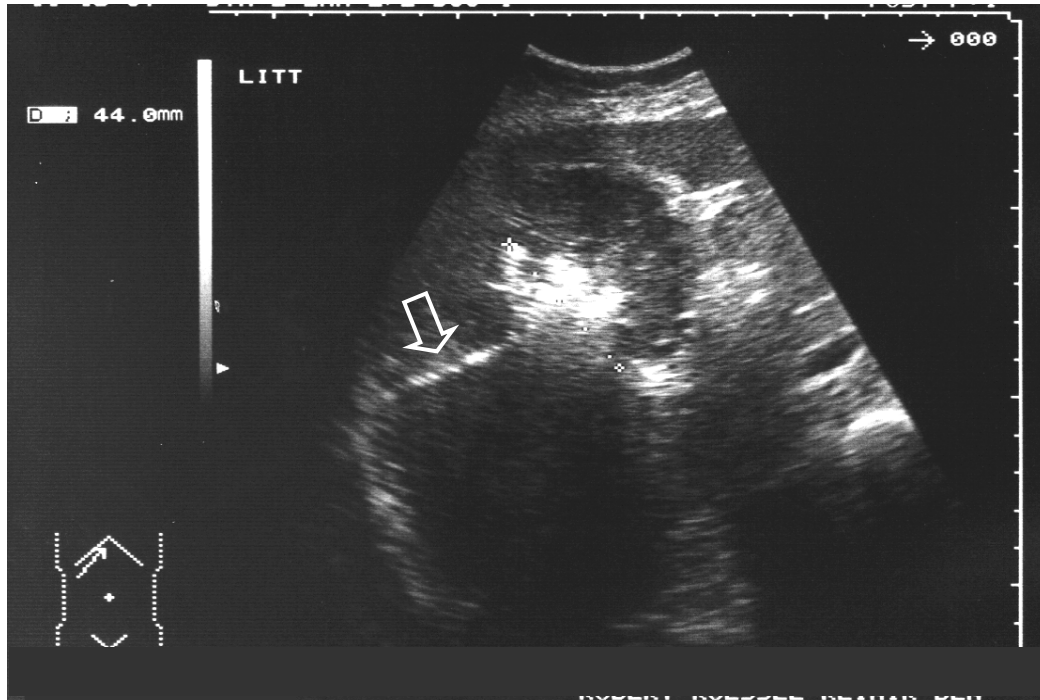
Die Sonographie wird ebenfalls seit den 80er Jahren zur Prozesskontrolle thermischer Interventionen eingesetzt (11, 28, 111, 145, 160, 174). Bei Erhitzung des Gewebes entsteht ein hyperechogener Thermoeffekt, der sich nach Beendigung der Applikation zurückbildet.

Obwohl die LITT von Lebertumoren von einigen Autoren unter sonographischer Prozesskontrolle durchgeführt wurde, ist die Erfolgsrate beim sonographischen Prozessmonitoring im Rahmen der klinischen Anwendung bisher nicht systematisch evaluiert worden.

Prinzipielle Vorteile der Sonographie bestehen im Vergleich mit der MRT in Bezug auf die Verfügbarkeit, die kurze Akquisitionszeit im Subsekundenbereich und die geringen primären Kosten. Nachteilig ist die erhebliche Variationsbreite der Abbildungsqualität der Untersuchungsregion in Abhängigkeit von der Lage, vom Bauchumfang des Patienten sowie von der Echogenität der gesunden Leber. Obwohl die Sonographie prinzipiell ein multiplanares Verfahren ist, besteht aufgrund vorgegebener Strukturen (Intercostalräume, Rec. costodiaphragmaticus) im Gegensatz zur MRT keine freie Auswahl der gewählten Orientierung. Die sonographische Prozesskontrolle wird daher in unserer Klinik nur bei Vorliegen entsprechender Kontraindikationen für die MRT (z.B. Schrittmacher, Klaustrophobie) und bei guten Sonographiebedingungen eingesetzt (Abbildung 6).

Abbildung 6

Sonographische Prozesskontrolle während der LITT einer Lebermetastase.



Subcostales Sonogramm (B-Bild, 3.5 MHz) der Leber während der LITT bei einem schlanken Patienten. Der Pfeil markiert den hyperechogenen intern gespülten Laserkatheter. Lotrecht zum Applikator entwickelte sich ein scharf umgrenzter, hyperechogener Thermoefekt.

2.3. Erfolgskontrolle der LITT

Neben der Beschreibung der rasanten Entwicklung neuer faszinierender minimal invasiver Techniken der Dokumentation der Verträglichkeit und Möglichkeiten innerhalb klinischer Pilotstudien erfolgt zunehmend der Vergleich mit den „konventionellen“ Methoden in der Onkologie: Chirurgische Resektion – Strahlentherapie – Chemotherapie. Konsekutiv nimmt damit der Bedarf an einer Meßmethode zur möglichst frühzeitigen Kontrolle des erzielten Therapieergebnisses zu.

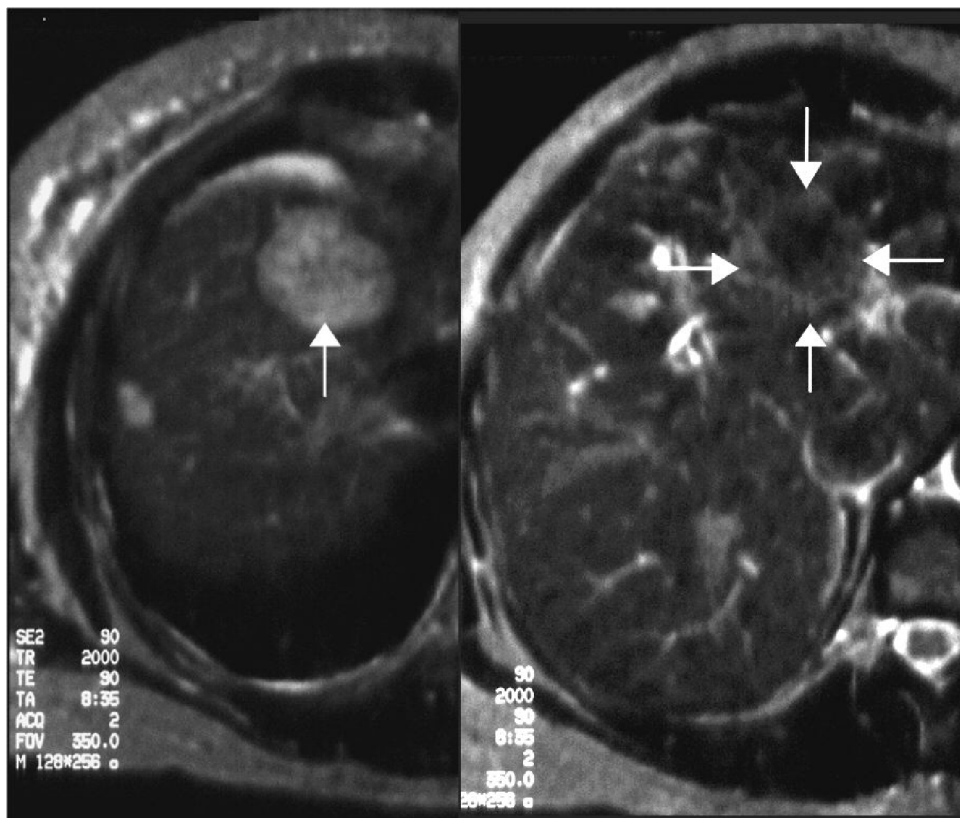
Der Einsatz minimal invasiver Techniken zur *palliativen* Tumorthherapie erfolgt symptomorientiert und ist somit in erster Linie an den Symptomen meßbar. Tumorablationsverfahren, die unter „*kurativer*“ Zielsetzung, d.h. mit der Intention einer Verbesserung der Prognose des Patienten erfolgen, sind hingegen über eine exakte präinterventionelle Bildgebung hinaus auch auf eine präzise Erfolgskontrolle nach der Therapie angewiesen (177, 186). Analog zu den Daten aus den Langzeitbeobachtungen nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen, bei primären Adenokarzinomen des Pankreas und anderen Tumoren kann nach Anwendung der LITT dann von einem signifikant positiven Einfluß interstitieller Therapien auf das Überleben der Patienten ausgegangen werden, wenn eine R0-Situation erreicht wird (27, 59, 132-134, 163, 178). Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion, bei der die histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates der Goldstandard zur Erfolgskontrolle ist, besteht nach interstitiellen Therapien wie der LITT ein essentieller Bedarf für eine verlässliche postinterventionelle Bildgebung aufgrund der fehlenden histopathologischen Kontrolle.

Für die Erfolgskontrolle nach LITT ist derzeit die kontrastmittelgestützte CT oder MRT Standard. Bei der CT werden nach Bolusapplikation von extrazellulären Kontrastmitteln Aufnahmen in portovenöser oder Parenchymphase angefertigt (Abbildung 7), insbesondere bei hypervaskularisierten Tumoren wie dem hepatozellulären Karzinom empfehlen sich zusätzliche Aufnahmen in arterieller Phase.

Maligne Lebertumoren weisen vor allem aufgrund der hohen Zellularität, der Verdrängung fetthaltiger Hepatozyten und des peritumoralen interstitiellen Ödems lange T2-Relaxationszeiten auf (Abbildung 8), hingegen stellen sich thermisch induzierte Läsionen häufig hypointens in den T2-w Aufnahmen dar (42, 62, 173). Üblicherweise werden zur Differenzierung zwischen residualem Tumorgewebe und komplett avitalem Gewebe ebenfalls extrazelluläre Kontrastmittel eingesetzt (172), jedoch ist die Treffsicherheit der postinterventionellen MRT hinsichtlich der Beurteilung der Radikalität des Eingriffs bisher nicht systematisch evaluiert worden.

Abbildung 8

Typische MRT-Morphologie einer Metastase vor und nach LITT in der T2-w Spinechosequenz.



T2-gewichtete Spinechosequenz bei einer Patientin mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms. Links stellt sich eine Metastase prätherapeutisch hyperintens dar, die postinterventionelle Aufnahmen rechts zeigen eine hypointense Laser-induzierte Nekrose.

3. Anwendung der LITT am Pankreas (Tierexperiment)

3.1. Material und Methodik

Für einen eventuellen späteren klinischen Einsatz der LITT beim Pankreaskarzinom galt es, sich im Tierexperiment einen Überblick zu verschaffen über

5. geeignete perkutane Techniken und Applikatoren (3.1.1.)
6. eine adäquate Prozesskontrolle (3.1.2.)
7. die Reaktion des normalen Pankreasgewebes auf die LITT (3.1.2.)

3.1.1. Evaluation perkutaner Techniken

Spezielle Anatomie des Pankreas des Läufer Schweins

Als Tiermodell wurde das Hausschwein ausgewählt, weil dessen Pankreas in Bezug auf Lage, Größe, Form und Funktion dem des humanen Pankreas sehr ähnlich ist. Zur Untersuchung charakteristischer Unterschiede im Vergleich zum Menschen, die für die Interventionen relevant sind, wurde vor Beginn des Tierversuches das Pankreas von 3 weiblichen Läufer Schweinen ex vivo untersucht.

Das Pankreas der Tiere (Abbildung 9) zeigt einen dem Menschen weitgehend analogen Aufbau (Kopf – Korpus – Schwanz). Im Gegensatz zum Menschen ist der Kopf zweiteilig, so daß sich eine Knospe nach cranial und eine Knospe nach caudal entlang der Pfortader über jeweils 2 –3 cm erstreckt. Der Pankreashauptgang bei Schweinen ist ein dünner, 1 mm durchmessender Gang, der im Regelfall mehrere Millimeter distal des Pylorus direkt in das Duodenum mündet (29).

Abbildung 9

Anatomie des Läufer Schweins in der CT (nach Kontrastmittelbolus)

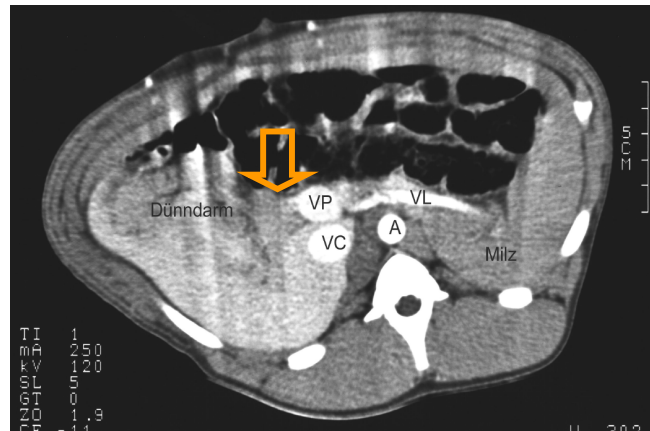
a) Craniale Schicht durch das Pankreas. Der Blockpfeil markiert den relativ kleinen Pankreaskopf.

VL: Vena lienalis

A: Aorta

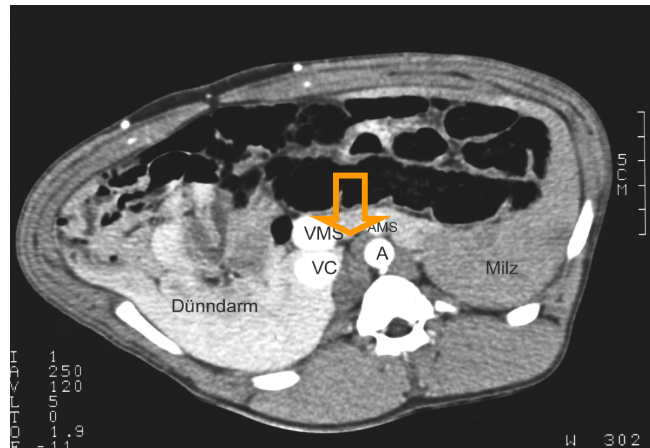
VP: Vena portae

VC: Vena cava (inferior)

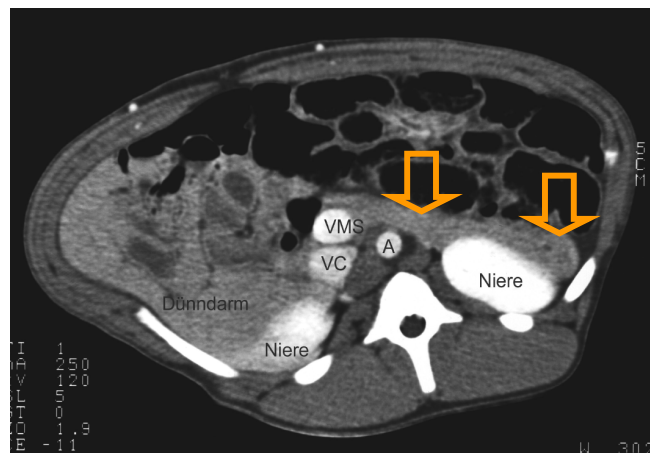


b) Mittlere Schicht: Der Blockpfeil markiert das Pankreas, die Vena mesenterica superior (VMS) ist relativ kaliberstark und verläuft medial des Pankreas.

AMS: Art. mes. superior



c) Weiter caudal ist das Pankreas nicht vom Duodenum abzugrenzen (Blockpfeile).



Im Vergleich zur Topographie beim Menschen konfluieren V. lienalis und V. mesenterica superior (VMS) caudal vom Leberhilus. Dem zufolge verläuft die extrahepatische Pfortader annähernd craniocaudal. Die Vena mesenterica superior hat einen relativ großen Durchmesser und verläuft medial des Pankreaskopfes. Wie beim Menschen ist die V. lienalis als Leitstruktur cranial dem Pankreaskorpus aufliegend. Der Pankreasschwanz ist etwas breiter als der Korpus. Die Abmessungen der untersuchten Bauchspeicheldrüsen ergaben im Mittel folgende Werte:

Maximaler Durchmesser Pankreaskopf (zweiteilig):	1.6 cm
Maximaler Durchmesser des Korpus:	1.9 cm
Maximaler Durchmesser des Schwanzes:	2.5 cm

Trotz Nahrungskarenz nimmt der Magen des Läuferschweins prozentual einen wesentlich größeren Teil des Abdomens ein und kann bei einem ventralen transversalen Zugang die Bauchhöhle zwischen Kutis und Pankreas ausfüllen. Dünndarm und Dickdarm sind im Regelfall luftgefüllt.

Versuchstiere

Es wurden 15 weibliche Läuferschweine (mittleres Körpergewicht: 32.4 kg \pm 4.8 kg SD) untersucht. Alle Interventionen und bildgebenden Untersuchungen erfolgten in Intubationsnarkose, die durch den Tierarzt in der lokalen tierexperimentellen Einrichtung eingeleitet wurde. Nach Punktion und Platzierung der Verweilkanüle in der Ohrvene erfolgte die Injektion von Atropin und Azaperon sowie die intravenöse Dauerinfusion von Etomidat und Fentanyl.

Bei Erreichen einer adäquaten Anästhesie wurde das beatmete Tier zum Computertomographen (Somatom Plus, Siemens, Erlangen, Deutschland) transportiert.

Das intubierte Tier wurde wie folgt auf dem Tisch gelagert (Tabelle 2):

- In Linksseitenlage für Interventionen am Pankreaskopf
- Auf dem Rücken für Punktionen am Korpus
- Auf der rechten Seite für die Platzierung der Katheter am Pankreasschwanz.

Tabelle 2

Tierexperimentelle Studie zur LITT des Pankreas bei 15 Hausschweinen: Verteilung der Applikationstechnik, der Laserleistung, der Zugangswege und der Pankreasregion.

Gruppe	Tier Nr.	Leistung	Zugang^(*)	Pankreas-region
<u>Gruppe I</u> solitärer 5F Katheter	1	5 W	interenteral	Schwanz
	2	5 W	transgastrisch	Korpus
	3	5 W	transhepatisch	Kopf
	4	5 W	interenteral	Schwanz
	5	5 W	transgastrisch	Korpus
<u>Gruppe II</u> solitärer 9F Katheter	6	10 W	interaortocaval	Kopf
	7	15 W	interenteral	Schwanz
	8	20 W	interenteral	Korpus
	9	20 W	interaortocaval	Kopf
	10	20 W	interenteral	Schwanz
<u>Gruppe III</u> mehrere 5F Katheter	11	2x5 W	transgastrisch	Korpus
	12	2x5 W	interenteral	Kopf
	13	3x5 W	interenteral	Schwanz
	14	3x5 W	interenteral	Korpus
	15	3x5 W	interenteral	Schwanz ^(**)

Anmerkung:

^(*) Beim transgastrischen Zugang wurden ausschließlich 5F-Katheter verwendet.

^(**) Aufgrund der geringen Größe des Pankreaskopfes wurde die Multiapplikator-Technik nur am Pankreaskorpus und am Pankreasschwanz angewendet.

Die CT-gestützte Platzierung der Applikatoren wurde perkutan nach der intravenösen Administration von 30 ml Iopromid 370 (Ultravist 370®, Schering, Berlin, Deutschland) durchgeführt. Ein translienaler oder transkolischer Zugang wurde vermieden.

Laser System und Applikationsset

Nach dem Planungs-CT wurde mit dem Skalpell die Stichinzision durchgeführt und CT-gestützt eine Chiba-Nadel (21.5 G) in die Zielregion platziert (Abbildung 10). Durch die Hohnadel wurde der 0.035-inch Guide Wire (Amplatz Superstiff Guidewire, Meditech/Boston Scientific, Watertown, Massachusetts, USA) eingeführt und der Punktionskanal wurde ggf. mit Dilatoren geweitet. Nach dem Verschieben der Schleuse bis zur Zielregion wurde ein thermoresistenter, transparenter Laserkatheter (LITT-Sets, Somatex, Berlin, Deutschland) in die Schleuse eingeführt und die Schleuse bis zur Markierung (5 cm distal der Katheterspitze) zurückgezogen. Es wurden zwei verschiedene Katheter verwendet: Der für diese Studie speziell angefertigte 5 F Katheter und der intern wassergekühlte 9 F Applikator (Powerapplikator nach Vogl/Mack).

Drei Gruppen wurden jeweils mit unterschiedlichen Techniken behandelt:

Gruppe I (n = 5):

einzelner 5 F Katheter und niedrige Laserleistung (5 Watt)

Gruppe II (n = 5):

einzelner 9 F Katheter und höhere Laserleistung (10 – 25 Watt)

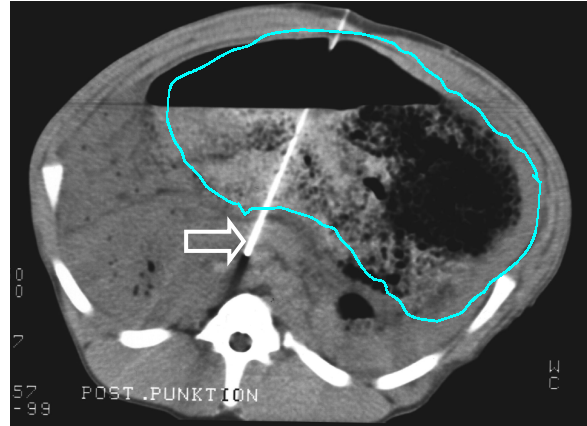
Gruppe III (n = 5):

mehrere 5 F Katheter und niedrige Laserleistung (je 5 Watt)

Abbildung 10

Beispiel einer transgastrischen Punktion mit anschließender Platzierung des lichtdurchlässigen 5 F- Katheters

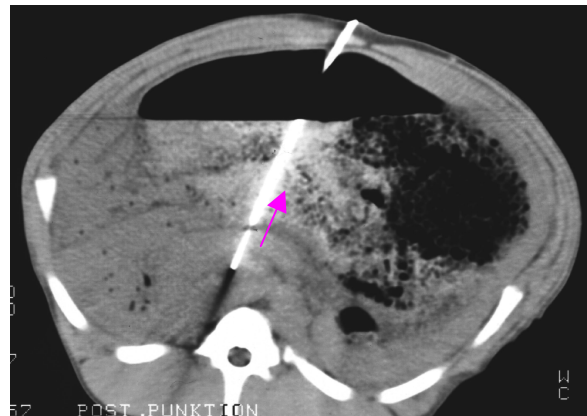
a) CT-gestützte Punktion der Zielregion mit der 21 G Chibinadel. Die Nadelspitze tritt einige Millimeter über das Pankreas (Korpusregion weißer Pfeil) hinaus. Beachtenswert ist der prall gefüllte Magen (blaue Markierungslinie) des Versuchstieres trotz eintägiger Nahrungskarenz.



b) Nach Platzierung des Führungsdrahtes durch die Chibinadel wird diese entfernt und die Schleuse bis zur Drahtspitze vorgeschoben. Die Kontroll-CT zeigt die intrapankreatische Lage der Schleuse.



c) Über die Schleuse erfolgt die Platzierung des Thermokatheters. Anschließend erfolgt die Reposition der nicht thermoresistenten Schleuse (Pfeil deutet Bewegungsrichtung an). Zur besseren Visualisierung des Teflonkatheters wurde für die Aufnahme ein Positionierungsstab eingeführt.



Die Katheter in der Gruppe III wurden möglichst äquidistant mit einem mittleren Abstand von 1.2 cm ($SD \pm 0.5$ cm) platziert. Das Laserlicht wurde kontinuierlich über 15 Minuten appliziert, bei mehreren Katheter erfolgte der simultane Betrieb von drei Nd:YAG Lasern (Medilas Fibertom 5060 / 5100, Dornier, Wessling, Deutschland). Das Laserlicht mit einer Wellenlänge von 1064 nm wurde über eine 400µm messende Siliziumfaser transmittiert (Fa. Hüttinger, Umkirch, Deutschland). Bei der verwendeten Faser handelte es sich um einen diffus streuenden Applikator von 28 mm Länge mit einem protektiven Glasmantel.

3.1.2. MRT-gestützte Prozessbeobachtung

Nach Fixierung des Kathetersystems mittels mehrere Verweilkanülenpflaster wurden die Versuchstiere in den Hochfeldtomographen (1.5 T Magnetom SP 63; Siemens, Erlangen, Deutschland) umgelagert. Die Position der Thermokatheter wurde nach dem Einführen paramagnetischer Positionskontrollstäbe (Gruppen I und III) bzw. nach Injektion von 3 – 5 ml Gd-DTPA (Magnevist®, 1:1 verdünnt) in das Kühlsystem (Gruppe II) kontrolliert. Die Kontrolle erfolgte mit einer Gradientenechosequenz in zwei Orientierungen (FLASH, TR/TE: 154/6, Flipwinkel: 75°, eine Akquisition, Schichtdicke: 5 mm, Matrix: 128 x 256, FOV: (200 mm bis 250 mm)²).

Nach dem Entfernen der Positionskontrollstäbe und Aktivierung der Wasserspülung mit einer konstanten Flußrate von 60 ml/min und Einführen des Lichtleiters wurde in Abständen von einer Minute die temperatursensitive Gradientenechosequenz gestartet (thermoFLASH; TR/TE: 102/8, Flipwinkel: 70°, Schichtdicke: 5 mm, Akquisitionszeit: 17 Sekunden, Matrix: 128 x 256, FOV: (200 mm – 250 mm)²).

Das Beatmungsgerät wurde während der einzelnen Messungen ausgeschaltet, um eine Atemanhaltesituation zu simulieren. Die aktuellen MRT Aufnahmen wurden simultan mit den Ausgangsbildern in einem segmentierten Darstellungsmodus auf dem Bildschirm präsentiert.

Der Thermoeffekt wurde lotrecht zum Applikator gemessen, eine vermutete Mitbeteiligung extrapankreatischer Strukturen wurde im Konsensusentscheid durch zwei MR Radiologen prospektiv erfaßt. Bei dem Experiment handelte es sich ausschließlich um eine Prozessbeobachtung. Es fand keine Interaktion statt, die auf Informationen der registrierten thermosensitiven Aufnahmen (z.B. Abbruch der Untersuchung aufgrund einer vermuteten Mitbeteiligung extrapankreatischer Strukturen) basierte.

3.1.3. Verlaufsbeobachtung und histopathologische Korrelation

Postinterventionelle MRT

Im Anschluß an die LITT wurde eine diagnostische MRT durchgeführt. Hierbei erfolgten konventionelle transversale T1-w Spinechosequenzen (TR/TE: 600/15, Schichtdicke: 5 mm, 2 Akquisitionen, FOV: (200 mm – 300 mm)², Matrix: 256 x 256), T2-w SE (TR/TE: 2000/90, eine Akquisition, FOV: (200 mm – 300 mm)², Matrix: 128 x 256) und erneute FLASH Aufnahmen (identische Parameter). Die FLASH Sequenzen wurden in drei Orientierungen aufgenommen (transversal, lotrecht zum Applikator, parallel zum Applikator). T1-w SE und die FLASH-Sequenzen wurden nach der Bolusinjektion von 0.2 ml/kg Magnevist® (Schering, Berlin, Deutschland) wiederholt. Als Nekrose wurde eine scharf vom umgebenden Gewebe kontrastierte, nach KM-Gabe hypointense Zone in den FLASH Sequenzen definiert und prospektiv erfaßt.

Klinische Überwachung

Nach der MRT wurde das beatmete Tier in die tierexperimentelle Einrichtung zurück transportiert und anschließend extubiert. Die postinterventionelle Analgesie erfolgte mit einem Fentanyl-Dermadhäsiv-Pflaster®. Die Versuchstiere wurden mehrfach täglich durch die Tierpfleger beobachtet und regelmäßig durch den Tierarzt und den interventionellen Radiologen visitiert.

Die täglichen Verlaufsbeobachtungen umfaßten die klinische Untersuchung und die Messung der Körpertemperatur mittels einer subcutan implantierten Temperatursonde. Klinische Auffälligkeiten wurden notiert, alle Tiere wurden über 7 Tage beobachtet. Pro Versuchstiergruppe wurde bei einem Tier Blut vor LITT sowie 40 - 60 Minuten, 2 - 3 Tage und 7 Tage nach LITT entnommen.

Nach siebentägiger Beobachtungsphase wurden die Tiere erneut intubiert. Es erfolgte die orale Gabe von 200 ml Ferumoxil (Lumirem®, Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, Frankreich) über die Magensonde. Anschließend wurde in Vollnarkose oder nach Tötung der Tiere unmittelbar vor der Untersuchung eine erneute MRT durchgeführt. Die intubierten Tiere wurden nach der MRT getötet, anschließend wurden alle Tieren in der tierexperimentellen Einrichtung seziert.

Sektion und histopathologische Aufarbeitung

Das Abdomen wurde exploriert und auf intraabdominelle Hämatome, Zeichen einer Darmperforation im Gebiet der Intervention, Peritonitis, Ulzeration des Magens oder des Darmes und anderer pathologischer Veränderungen untersucht. Das Pankreas wurde in toto entfernt und auf einer Korkplatte mit Stecknadeln analog der intraabdominellen Lage befestigt.

Anschließend wurde das Pankreas in Richtung des Applikatorverlaufes aufgeschnitten und der maximale Durchmesser der makroskopisch sichtbaren Nekroseausdehnung notiert. Es erfolgte die Anfertigung einer möglichst exakten Skizze des Pankreas mit dem Eintrag der Richtung der Applikatoren und die Fixierung des Pankreas in Formalin. Bei allen Tieren wurden HE-Präparate angefertigt. Das Pankreas wurde von einem Facharzt für Pathologie nach Zeichen einer intrapankreatischen Blutung, Veränderungen des Pankreashauptganges oder nach einer Pankreatitis in den nicht behandelten Regionen untersucht.

Auswertung der MRT Aufnahmen

Nach der Definition der ROI (Regions-of-Interest) wurden das Bildrauschen, die Signalintensität der Laser-induzierten Läsion und des unbehandelten Pankreas in den MRT Sequenzen an der Workstation gemessen. Die Größe der untersuchten ROI's betrug möglichst 100 mm², sie wurden in homogenen und artefaktfreien Regionen bestimmt. Die ROI's zur Bestimmung des Bildrauschens maßen mindestens 500 mm². Jeder angegebene Wert für die Signalintensität (SI) wurde bestimmt durch drei separate Messungen. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) der Signalintensität (SI) des Pankreas zur SI der thermisch induzierten Läsion wurde wie folgt berechnet:

$$\text{CNR} = (\text{SI}_{\text{Pankreas}} - \text{SI}_{\text{Läsion}}) / \text{SI}_{\text{Bildrauschen}}.$$

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Evaluation perkutaner Techniken

Bei allen Versuchstieren gelang unter CT Kontrolle die Positionierung der Thermokatheter in die Zielregion. In Abhängigkeit von der Zielregion des Pankreas und der Topographie der umgebenden Organe erfolgte der Zugang inter-enteral (n=9), transgastrisch (n=4), transhepatisch (n=1) oder inter-aortocaval (n=2). Intraabdominelle Hämatome oder Darmperforationen wurden während der Prozedur nicht beobachtet.

3.2.2. MRT-gestützte Prozessbeobachtung

Während der LITT wurde im Regelfall (13/15 Tieren) ein eindeutiger Thermoefekt auf den temperatursensitiven FLASH Sequenzen beobachtet (Abbildung 11).

Bei zwei Interventionen war die Bildqualität nicht ausreichend infolge relevanter Artefakte durch die während der Platzierung der Katheter eingebrachte Luft und Pulsationsartefakte der großen Abdominalgefäße (Tabelle 3).

Während der LITT kam es zu einer kontinuierlichen SI-Abnahme des erhitzten Gewebes in den ersten Minuten. Die maximale Ausdehnung des Thermoefektes wurde im Median 9 Minuten (Intervall: 6 – 13 Minuten) nach Beginn der Thermoablation erreicht, das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis CNR betrug 3.0 (SD \pm 1.1).

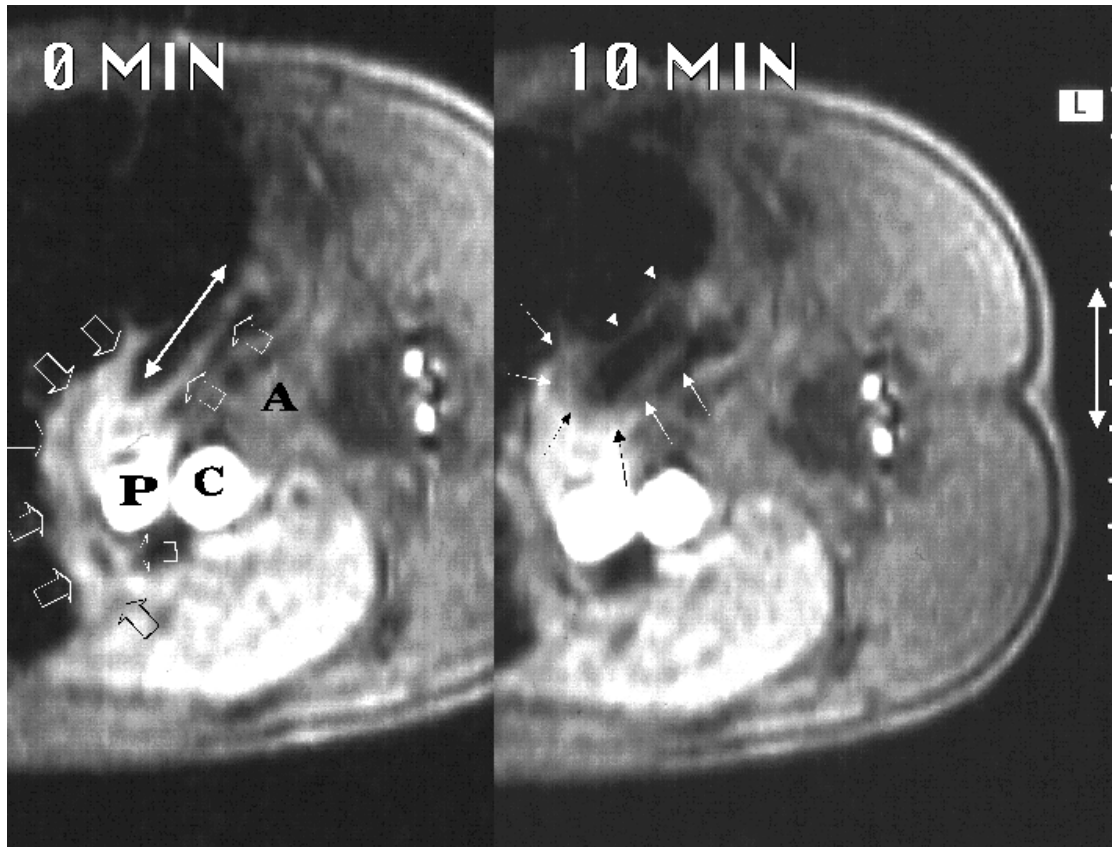
Bei 5/7 Tieren mit einer später makroskopisch gesicherten extrapankreatischen Mitbeteiligung wurde ein Übertritt des Thermoefekt über die Begrenzung des Pankreas hinaus mittels der thermo-FLASH Sequenz richtig dokumentiert (Fettgewebe n=3, peripankreatisches Fettgewebe und Milz n=1, linke Niere n=1).

Bei einem Versuchstier mit später histologisch dokumentierter Mitbeteiligung des anliegenden Duodenums und umschriebender Entzündung ohne Ulzeration wurde während der kontinuierlichen MRT Überwachung kein extrapankreatischer Effekt beobachtet. Bei dem zweiten Tier mit histologisch gesichertem Duodenalulkus lag eine insuffiziente, artefaktüberlagerte MRT vor.

Abbildung 11:

MRT-gestützte Prozessbeobachtung während der LITT am Pankreas im Tierexperiment

a)

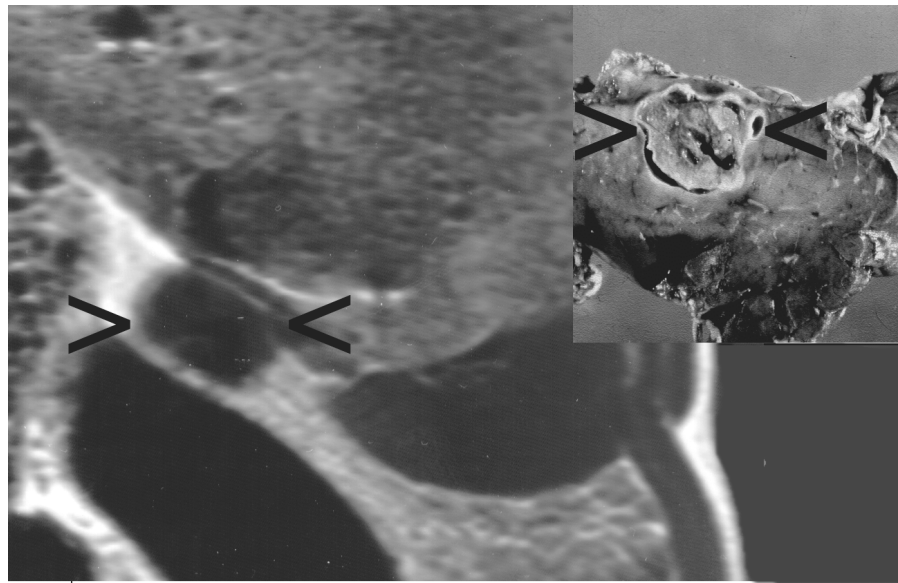


Seitlicher Zugang, das Tier liegt auf der rechten Seite. Der Thermokatheter wurde mit Gd-DTPA gefüllt, um die Richtung des Applikators zu demonstrieren (weißer Pfeil).

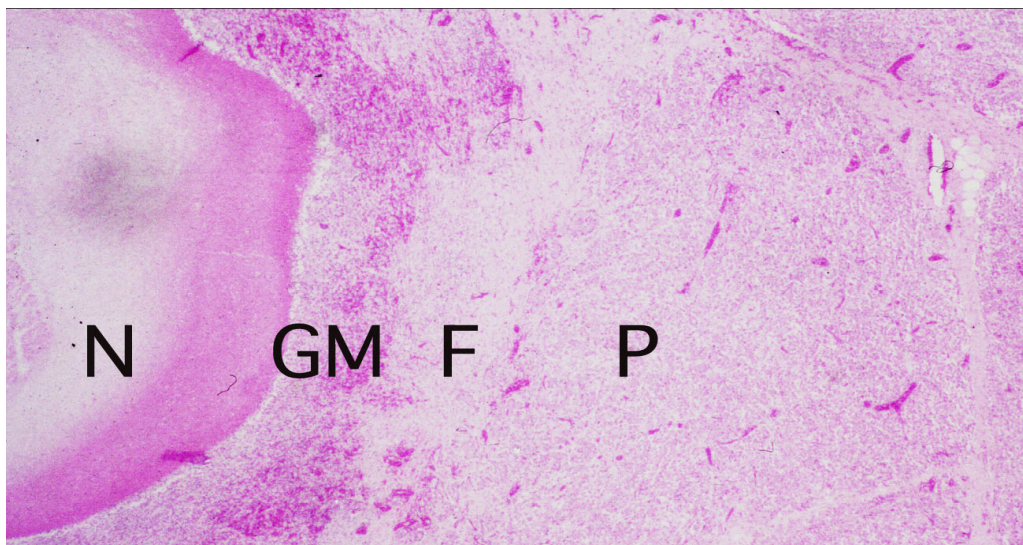
Links: Das Pankreas ist durch offene Pfeile (links) markiert (A: Aorta, C: Vena cava inferior, P: Vena portae).

Rechts: Nach LITT über 10 Minuten mit 5 W zeigt sich eine durch die Erhitzung bedingte Reduktion der Signalintensität, die auf den Pankreaskörper begrenzt ist (kleine Pfeile).

Abbildung 11 Fortsetzung



b) Das Verlaufs-MRT (post-KM, T1-w SE, coronale Schnittrichtung) sieben Tage später zeigt eine ovale hypointense Nekrose (Pfeil, links), die ausschließlich im Pankreaskorpus lokalisiert ist. Die Sektion zeigt eine helle umschriebene Nekrose (kleines Bild, Pfeile).



c) Typisches histologisches Bild der thermisch induzierten Läsion des Pankreas sieben Tage nach LITT. Es bestehen eine umschriebene zentrale Nekrose (N), umgeben von einem Saum mit Granulozyten und Makrophagen (GM), anliegenden Fibroblasten (F) und normalem Pankreasgewebe (P) (Hematoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 62.5: 1).

Tabelle 3

Vergleich der Abbildung thermisch induzierten Läsionen und thermischer Schäden extrapankreatischer Strukturen in der MRT mit der Histopathologie.

G R U P P E	T I E R	MRT				Histopathologische Untersuchung	
		Thermo-FLASH während der LITT		post-KM T1-w (FLASH) nach LITT			
		Durch- messer Läsion (mm)	Darstellung extrapank. Temp.- effekt	Durch- messer Läsion (mm)	Darstellung extrapank. Schäden	Durch- Messer Max. (mm)	Vorhan- dene extrapank. Nekrose
I	1	11	-	13	-	14	-
I	2	12	-	12	-	14	-
I	3	n.d.	n.d.	12	-	13	+ (DU)
I	4	n.d.	n.d.	10	-	12	-
I	5	15	-	18	-	17	-
II	6	11	-	14	-	10	-
II	7	29	+ (NL)	27	+ (NL)	29	+ (NL)
II	8	26	+ (FG)	32	+ (FG)	35 (Zyste)	+ (FG)
II	9	25	+ (FG)	32	+ (FG)	30	+ (FG)
II	10	23	+ (FG)	26	+ (FG)	36(Zyste)	+ (FG)
III	11	16	-	16	+ (D)	17	+ (DI)
III	12	20	-	21	-	22	-
III	13	27	-	31	-	31	-
III	14	31	-	36	-	32	-
III	15	21	+ (PG, S)	23	+ (PG, S)	40 (Zyste)	+ (PG, S)
Diff. ^(*)		-1.9±1.7		0.9±2.1			n.d.

(*)Differenz (mm) zwischen dem Durchmesser der Läsionen auf den MRT Abbildungen und dem bei der Sektion gemessenen Durchmesser (MW ± SD). Versuchstiere mit Pseudozysten wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: D: Pathologischer Befund im Duodenum, DU: Duodenalulkus, DI: lokale duodenale Inflammation, NL: Niere links, FG: Fettgewebe, PG: Peripankreatisches Gewebe, S: Milz.

3.2.3. Verlaufsbeobachtung und histopathologische Korrelation

Auf den diagnostischen MRT post interventionem stellten sich die thermisch induzierten Nekrosen nach Kontrastmittel (Gd-DTPA) als hypointense Läsionen dar. Der mittlere Durchmesser betrug 2.2 cm (Spannweite 1.0 - 3.6 cm). Die postinterventionellen T2-w Aufnahmen zeigten variable SI der Zentren der Ablationszonen mit regelmäßig hyperintensem perifokalem Ödem ($\text{CNR } 1.9 \pm 2.5$). Zusätzlich zu den bereits auf den FLASH-Sequenzen während der LITT dokumentierten thermischen Schäden des Fettgewebes ($n = 3$), des peripankreatischen Gewebes sowie der Milz ($n = 1$) und der linken Niere ($n = 1$) wurde auf den postinterventionellen Aufnahmen eine Beteiligung des Duodenums richtig positiv beurteilt. Die thermisch induzierten Läsionen waren auf den nativen T1-w Aufnahmen nicht hinreichend kontrastiert. Das höchste CNR für das Pankreas verglichen mit den Läsionen ergab sich auf den post-KM T1-w SE (Tabelle 4).

Tabelle 4

Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) des Pankreas zur thermisch induzierten Läsion in der MRT während, unmittelbar postinterventionell und 7 Tage nach LITT.

MRT während der LITT

Sequenz	CNR ^(*)
Thermo-FLASH	3.0 ± 1.1

MRT nach LITT

Sequenz	CNR	
	unmittelbar nach LITT	Kontrolle 7 Tage nach LITT
Native FLASH	1.1 ± 1.5	2.0 ± 1.1
post-KM FLASH	3.1 ± 1.5	3.6 ± 2.2
Native T1-w SE	1.6 ± 1.7	2.7 ± 1.5
post-KM T1-w SE	4.2 ± 1.7	4.6 ± 2.0
T2-w SE	1.9 ± 2.5	-0.8 ± 1.9

(*) Mittelwert \pm SD

Das CNR für die post-KM T1-w SE war signifikant höher gegenüber den nativen T1-w SE und T2-w SE (jeweils $p < 0.05$). Zwischen den FLASH-Aufnahmen und den SE Sequenzen bestand keine signifikante Differenz des CNR.

Die optimale Visualisierung thermisch induzierter Läsionen auf den Kontroll-MRT sieben Tage nach LITT erfolgte mittels KM-gestützter T1-w Spinechosequenzen. Zwölf von 15 thermisch induzierte Nekrosen (80%) waren solide. Drei Versuchstiere zeigten Pseudozysten, die größer waren als die postinterventionell dokumentierten thermischen Läsionen. In der MRT wurde keine Dilatation des D. pancreaticus oder des D. choledochus beobachtet. Bei keinem Tier bestanden Zeichen einer generalisierten oder nekrotisierenden Pankreatitis oder Anhaltspunkte für eine Peritonitis.

Das nicht behandelte Pankreasgewebe war in allen Fällen unauffällig. Auch in den Kontroll-MRT sieben Tage nach LITT wurden die extrapankreatischen thermischen Schäden (Fettgewebe, linke Niere, Milz und Duodenum) mit Ausnahme des MR-morphologisch okkulten Duodenalulkus erfaßt.

Alle Versuchstiere überlebten das komplette Protokoll. Während der einwöchigen Kontrollphase fraßen alle Tiere normal und zeigten keine klinische Zeichen einer Pankreatitis, Peritonitis, eines Ikterus oder einer Anämie. Zwei Tiere hatten Diarrhoen und Fieber ($\Delta t_{\max} < 2^{\circ}\text{C}$) über 3 bzw. 5 Tage. Die übrigen Tiere (13/15) hatten eine konstant unauffällige Körpertemperatur und einen unauffälligen Stuhlgang.

Die drei Versuchstiere, von denen Blutproben entnommen wurden, zeigten zu keinem Zeitpunkt pathologisch erhöhte Amylase- oder Lipase-Werte. Analog zu den Kontroll-MRT ergab die Exploration ebenfalls keine Zeichen einer generalisierten Pankreatitis, Peritonitis, Abszedierung oder einer stattgehabten Blutung.

Zwei Tiere hatten geringe Aszitesmengen (< 200 ml), bei einem Tier bestand eine geringe Splenomegalie. Acht von 15 Versuchstieren (53%) zeigten reaktiv vergrößerte peripankreatische und zöliakale Lymphknoten. Bei Versuchstieren, bei denen ein inter-enteraler Zugang stattgefunden hatte, zeigten sich keine Perforationszeichen. Bei Versuchstieren mit einem transgastrischen Zugang waren die Perforationsstellen in Kenntnis der ehemaligen Katheterlage erkennbar ohne Zeichen eines größeren Hämatomes oder Anhaltspunkte für lokale Komplikationen.

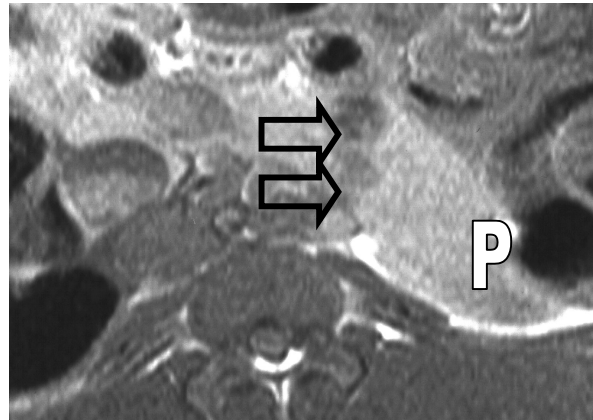
In den Fällen, bei denen im Rahmen der LITT eine thermische Schädigung extrapankreatischer Organe verursacht wurde, waren die Organe an das Pankreas fixiert (linke Niere, Milz und Duodenum). Bei einem Tier lag eine duodenale Ulzeration anliegend an die Nekrose im Pankreaskorpus vor, die auf keiner der MRT Aufnahmen prospektiv erfaßt wurde.

Die induzierten Nekrosen der Versuchstiere der Gruppe I (LITT mit niedriger Leistung und einzelner 5 F Katheter) imponierten makroskopisch als helle elliptische Zonen mit einem dünnen Rand (Abbildung 12). Bei den Tieren, die mit höherer Leistung mit dem intern gekühlten 9 F Applikator (Gruppe II) oder mit mehreren 5 F Applikatoren (Gruppe III) behandelt wurden, lag ein umschriebener dunkler Rand vor mit einem gelblichen Zentrum ($n = 7$) oder mit zentral zystischem Umbau ($n=3$, Abbildung 13). Die Form der Läsionen der Gruppen II und III unterschieden sich (Gruppe II: elliptisch, Gruppe III: polymorph). Die Läsionen aller Versuchstiere waren scharf berandet (1-3 mm breiter Saum), das umliegende Pankreasgewebe war stets makroskopisch unauffällig.

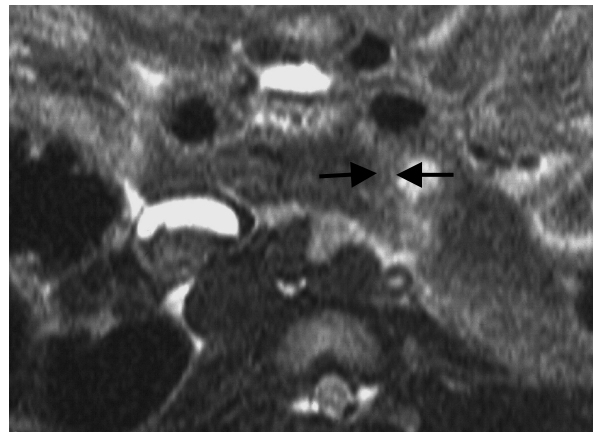
Abbildung 12

Typisches MRT einer Nekrose (Pankreaskorpus, 7 Tage nach LITT (5 W)).

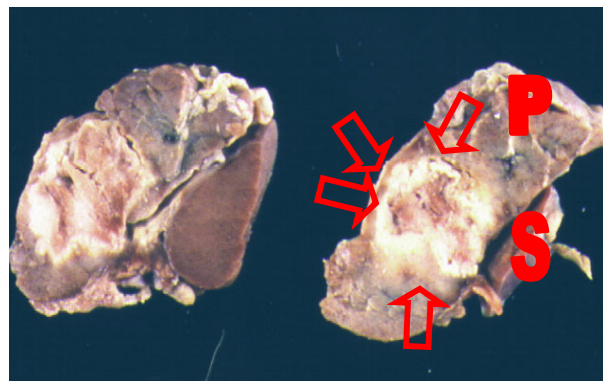
a) Die transversale T1-w SE (nach i.v. Gd-DTPA und oralem Ferumoxil) zeigt ein hyperintenses Pankreas (P) und eine hypointense Nekrose (Pfeile).



b) Auf den transversalen T2-w SE stellt sich die Nekrose mit einem sehr signalreichen Zentrum und einem schmalen hyperintens Saum, der dem Granulationsgewebe entspricht, dar (Pfeile). Beachtenswert ist die enge topographische Beziehung zum Duodenum und Jejunum.



c) Transversale Schnitte durch das Pankreas (P) zeigen nach Fixierung mit Formalin die Läsion mit einem relativ schmalen Rand (Die Nekrosezone ist mit Pfeilen markiert, S: Milz). Duodenum und Jejunum waren bei der Sektion unauffällig.



Analog zur Kontroll-MRT ergab die pathologische Untersuchung 12 solide und 3 liquide Nekrosen. Der mittlere Durchmesser der induzierten Nekrosen betrug 20 mm (10 – 32 mm). Bei der kontinuierlichen MRT mit der temperatursensitiven FLASH Sequenz wurde die Ausdehnung der induzierten Nekrose (MW \pm SD: -1.9 mm \pm 1.7 mm; $p < 0.05$) signifikant unterschätzt. Tendenziell zeigten die KM-gestützten postinterventionellen MRT im Mittel ein zu großes Abbild der tatsächlichen Nekrosen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (MW \pm SD: 0.9 mm \pm 2.1 mm).

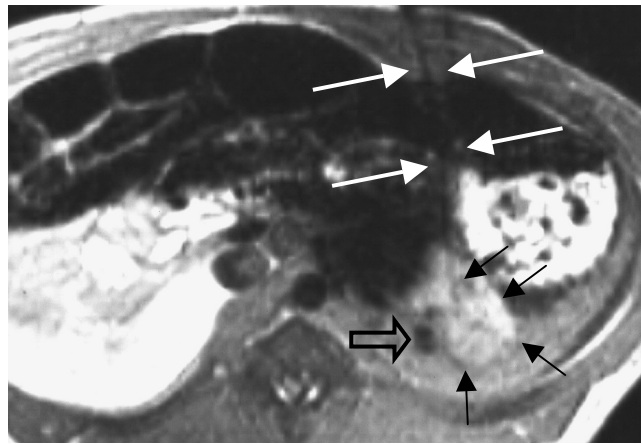
Karbonisationen wurden nicht beobachtet. Die histopathologische Untersuchung der soliden Nekrosen zeigten zentral homogene Zelltrümmer ohne Anhalt für einzeln verbliebene vitale Zellen, in den Randbereichen prädominierende Karyorrhesis und weniger ausgeprägt Pyknose. Bei drei Tieren bestand eine Umbildung der nekrotischen Areale in größere Pseudozysten (35 mm, 36 mm und 40 mm Durchmesser). Die mikroskopische Untersuchung des Inhaltes der Pseudozysten ergab ausschließlich devitalisiertes Material.

Die mikroskopische Untersuchung des Randes der Läsionen ergab eine typische Dreiteilung: Nekrose – Granulationsgewebe – normales Pankreasparenchym. Im Granulationsgewebe waren überwiegend neutrophilen Granulozyten und Makrophagen der Nekroseseite zugewandt, während Lymphozyten und Fibroblasten auf der Seite des gesunden Pankreasgewebes lokalisiert waren. In der Nähe der behandelten Regionen bestanden häufiger Thrombosen kleinerer intrapankreatischen Gefäße.

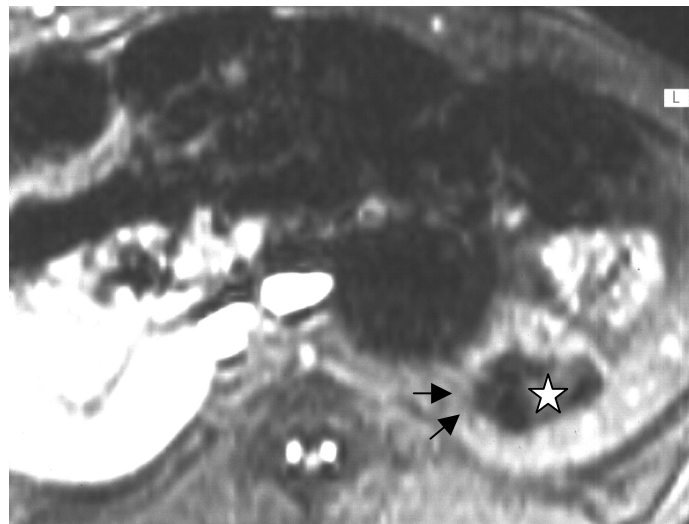
Außerhalb der Zone der thermischen Einwirkung zeigte das Pankreas mit Ausnahme des schmalen Granulationssaumes die typische Konfiguration des exokrinen Pankreas mit normaler Struktur der Langerhans'schen Inseln. Ebenso war der Pankreashauptgang distal und proximal der Nekrosezone unauffällig.

Abbildung 13

LITT am Pankreasschwanz mit simultanem Einsatz von drei Lasern

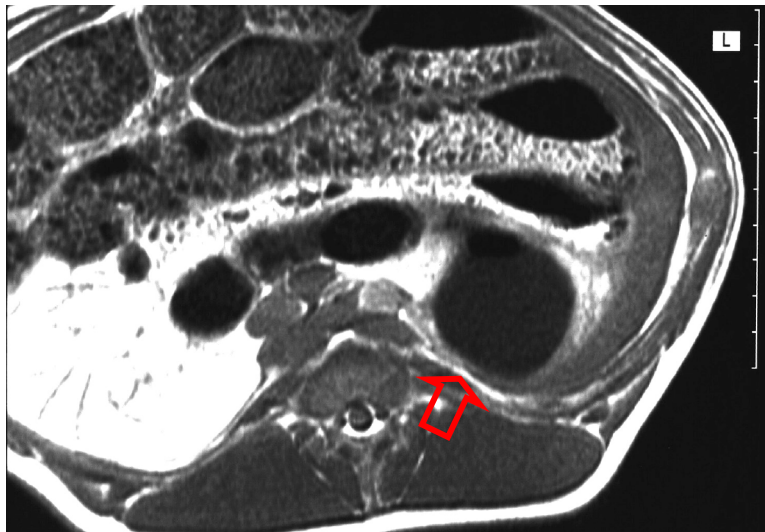


a.) Transversale native FLASH Sequenzen vor der LITT, anteriorer Zugang. Zwei von drei Kathetern sind auf der Schicht erfaßt (weiße Pfeile). Die Positionskontrollen wurden zur Vermeidung von Suszeptibilitätsartefakten entfernt. Der Pankreasschwanz ist im Vergleich zum Fettgewebe und der Milz hyperintens (kleine schwarze Pfeile). Die kleine Luftblase, die zufällig durch die Intervention eingebracht wurde, markiert die Grenze zwischen Pankreas und peripankreatischem Gewebe (offener Pfeil).

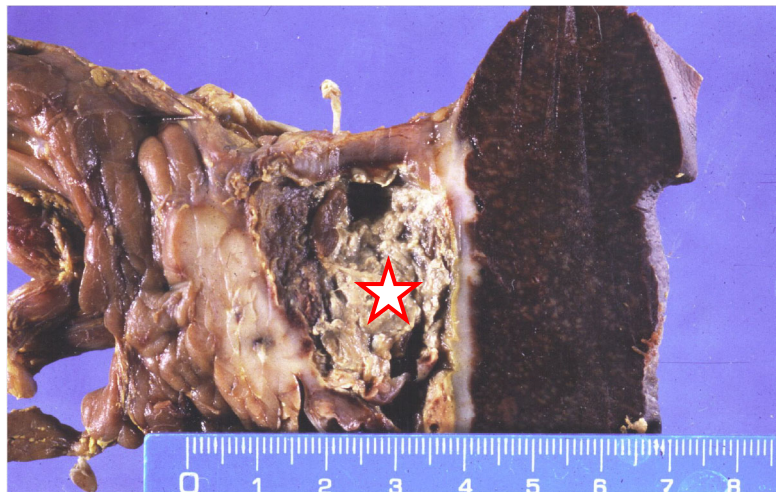


b.) Transversale thermo-FLASH 9 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Applikation der Laserleistung von 3 x 5 W. Die Zone im Pankreas mit einem thermo-induzierten SI-Abfall ist durch einen Stern markiert. Weiterhin sind extrapankreatische Thermoefekte sichtbar (Pfeile).

Abbildung 13 Fortsetzung



c.) Die T1-w SE (transversale Orientierung) sieben Tage nach LITT zeigt eine große hypointense Pseudozyste mit Beteiligung des umgebenden Gewebes dorsal des Pankreas (Pfeil, die thermische Schädigung der Milz ist nicht mit abgebildet)



d.) Makroskopische Ansicht des behandelten Pankreas mit Schnittführung durch die Pseudezyste (Stern) und erkennbarer Mitbeteiligung des peripankreatischen Gewebes und der Milz.

3.3. Diskussion: Klinischer Einsatz der LITT bei Pankreastumoren

3.3.1. Wahl der radiologischen Methode

Eine der Zielsetzungen dieser tierexperimentellen Pilotstudie über die MR-gestützte LITT war die Erprobung der Durchführbarkeit verschiedener Techniken der perkutanen LITT.

Die Wahl des jeweiligen Großgerätes für bildgestützte Interventionen ist vor allem von den apparativen Voraussetzungen der jeweiligen radiologischen Klinik, dem Training des einzelnen interventionellen Radiologen, der Verfügbarkeit und den jeweiligen Kosten abhängig.

Nach dem derzeitigen technischen Entwicklungsstand wäre für die bildgestützte Punktion und Platzierung der Thermokatheter und die Anwendung der Laserstrahlen unter MR Thermometrie ein offenes Hochfeld-MRT mit Feldstärken über 1 Tesla optimal. Offene Hochfeldtomographen befinden sich jedoch derzeit noch in der Entwicklung bzw. stehen bisher nur einzelnen Kliniken zur Verfügung. Geschlossene Hochfeldtomographen eignen sich aufgrund der Enge im Untersuchungstunnel nicht für die Platzierung der Applikatoren in das Pankreas. Offene Niederfeldtomographen (0.2 – 0.5 Tesla) stehen seit einiger Zeit zur Verfügung und wurden bereits sowohl für Interventionen am Pankreas als auch für MR-gestützte LITT der Leber erprobt (22, 36, 40-42, 127), jedoch sind die beobachteten Thermoeffekte auf zeitkritischen Sequenzen wesentlich geringer als im Hochfeldtomographen.

Die CT-gestützte Platzierung der Thermokatheter in das Pankreas mit Umlagern der Versuchstiere in den Hochfeldtomographen zur Prozessbeobachtung erwies sich in dieser Studie als praktikabel.

Obwohl diese Methode zeitaufwendiger ist und eine gleichzeitige Verfügbarkeit von CT und MRT Gerät in einem Gebäude voraussetzt, wird diese Vorgehensweise für die LITT bei Lebertumoren oder Knochentumoren in unserer Klinik vorzugsweise genutzt (63, 150, 171).

3.3.2 Durchführbarkeit verschiedener perkutaner Techniken

Die erprobten Zugangswege (transhepatisch, interenterisch, transgastisch, interaortokaval) erwiesen sich im Tierexperiment unter Verwendung von 5 F-Kathetern (ca. 17 Gauge) bei den zehn Versuchstieren der Gruppen I und III als praktikabel, ohne dass durch die Punktion bedingte Komplikationen auftraten. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen einer klinischen Arbeit von Brandt et al. (14), in der bei 269 klinischen Interventionen am Pankreas mit 16 – 22 Gauge Nadeln bei 1% der Patienten schwere Komplikationen (darunter 0.3% operationspflichtige intraabdominelle Blutungen) beschrieben wurden. Während Merkle und Mitarbeiter in ihrer tierexperimentellen Studie zur Radiofrequenzablation des Pankreas bei einem von sechs Schweinen nach Einführung der ca. 1.6 mm messenden RF-Sonde ein relevantes Hämatom beobachteten (99), traten in dieser Studie auch bei der Verwendung der 9 F Applikatoren (5 Versuchstiere der Gruppe II) keine interventionsbedingten Blutungen auf. Dies könnte auf die Verwendung der Seldingertechnik bei der Platzierung der Katheter und einer Thrombosierung der kleinen intrapankreatischen Gefäße nach LITT und die retroperitoneale Lage des Pankreas zurückgeführt werden, allerdings erlaubt die kleine Anzahl der Versuchstiergruppe keine verlässlichen Rückschlüsse für den perkutanen klinischen Einsatz.

Bei einem intraoperativen Einsatz des 9 F Katheter hingegen wäre eine visuelle Kontrolle mit der Option einer Blutungsstillung prinzipiell gewährleistet, so dass sich unter der Voraussetzung der Installation intraoperativer MR Tomographen neue Perspektiven ergeben könnten.

3.3.3. Reaktion des normalen Pankreasgewebes auf die LITT

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Reaktion des normalen Pankreasgewebes auf die LITT. Die Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung des behandelten Pankreasgewebes nach LITT waren denen von Merkle und Mitarbeitern beschrieben Veränderungen nach Radiofrequenzablation des Pankreas in vivo bei 6 Schweinen ähnlich (99). Offensichtlich reagiert das Pankreasgewebe auf die thermische Einwirkung der Radiofrequenzmethode und der Laserstrahlen gleichartig.

Die induzierten Nekrosen waren in der MRT in beiden Studien ähnlich abgebildet (optimales CNR in den KM-gestützten T1-w Aufnahmen, Morphologie der Läsionen analog der Befunde nach Ablation von Lebergewebe). Charakteristischerweise waren die Nekrosezonen von einem schmalen Granulationssaum umgeben. Die initial befürchteten Pankreatitiden, die durch die Manipulation am Pankreas entstehen könnten, wurden weder nach RF-Ablation noch nach LITT beobachtet (99, 151).

Die induzierten Nekrosen nach LITT zeigten variable T2-Relaxationszeiten und stellten sich überwiegend hyperintens zum normalen Pankreasgewebe dar, hingegen wurden nach RF-Ablation ausschließlich hypointense Läsionen in den T2-w Aufnahmen beobachtet.

Dieser Unterschied könnte dadurch bedingt sein, dass die nach LITT induzierten Nekrosen größer waren (mittlerer Durchmesser: 20 mm vs. 14 mm nach RF-Ablation) und die thermische Schädigung des Pankreas in dieser Studie intensiver war als nach RF-Ablation.

Der direkt in das Duodenum einmündende, ca. 1mm breite Pankreashauptgang des Schweins war MR-tomographisch vor LITT nicht abgebildet. Auf den Kontrollaufnahmen 7 Tage nach LITT wurde ebenfalls in keinem Fall eine Gangdilataion beobachtet. Auch nach RF-Ablation wurden keine Auffälligkeiten des Pankreasganges beobachtet (99). Dies könnte erklären, warum trotz der Induktion größerer Nekrosen keine obstruktiven Pankreatitiden beobachtet wurden.

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass das Schweinepankreas relativ resistent gegenüber mechanischer und thermischer Alterationen ist. Hingegen besteht prinzipiell bei der klinischen Anwendung lokaler Ablationsverfahren das Risiko eines therapieinduzierten Verschlusses bzw. einer Kompression des Pankreasganges mit konsekutiver obstruktiven Pankreatitis. Andererseits besteht bei den meisten diagnostizierten Pankreaskarzinomen bereits eine Obstruktion mit oder ohne Tumorzerfallshöhle (55.7%) oder eine Stenosierung des D. wirsungianus (42%) mit oder ohne konsekutiver Atrophie distaler Pankreasabschnitte, ohne dass klinisch relevante Pankreatitiden bemerkt werden (146). Dem zufolge ist die Entwicklung einer Therapie-induzierten, klinisch relevanten Pankreatitis bei bereits komplett okkludiertem D. wirsungianus wenig wahrscheinlich.

In dieser Studie war die maximale Leistung der Laserapplikatoren auf 20 Watt bei einem ca. 28 mm messenden Applikator limitiert, einer Leistung von ca. 7 Watt / cm Applikatorlänge entsprechend. Trotzdem wurde das peripankreatische Fettgewebe bei 4/5 Versuchstieren der Gruppe II mit hohen Applikatorleistungen ebenfalls erhitzt. Für den klinischen Einsatz beim Pankreaskarzinom könnten jedoch noch höhere Leistungen notwendig werden, falls Nekrosen > 3 cm im transversalen Durchmesser induziert werden sollen. Offen bleibt, ob das Tumorgewebe beim Pankreaskarzinom gleichartig auf thermische Schäden reagiert.

Eine Mitkoagulation von gesundem Pankreasgewebe, die im Sinne der Wahrung eines Sicherheitssaumes bei eventueller interventioneller Behandlung durchaus wünschenswert wäre, scheint den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge ohne die Gefahr einer durch Autolyse initiierte generalisierte Pankreatitis möglich.

Während die LITT mit einer einzelnen 5 W – Applikation nur kleine Nekrosen induzierte, ergab die Multiapplikatortechnik mit simultaner Abgabe von 2 – 3 x 5 W ein mit der einzelnen Applikation einer höheren Leistung (20 W) vergleichbares Resultat in Bezug auf den Durchmesser der Ablationszone. Darüber hinaus wurden bei Verwendung der Multiapplikatortechnik tendenziell weniger extrapankreatische Strukturen involviert. Für erste systematische klinische Anwendungen der perkutanen LITT empfiehlt sich daher eher die Wahl dieser Applikationstechnik (152).

3.3.4. MRT-gestützte Prozessbeobachtung

Eine bildgestützte Prozesskontrolle thermoablativer Verfahren wurde am Pankreas bisher nicht systematisch untersucht. Entweder erfolgte eine RF-Ablation intraoperativ ohne Bildgebung (96) oder es erfolgte eine bildgestützte Platzierung der Sonden (48, 84, 99) ohne die Visualisierung des Thermoeffektes.

Diese Studie ist die erste in vivo Studie, bei der eine kontinuierliche MR-Prozessbeobachtung mit Abbildung des Thermoeffektes bei einer hitzeinduzierten Ablation von Pankreasgewebe untersucht wurde. Im Vergleich mit dem Temperaturmonitoring bei der Ablation von Lebertumoren oder des ZNS ergeben sich eine Reihe von zusätzlichen Problemen beim Pankreas: Aufgrund der engen topographischen Beziehung der Hohlorgane des Gastrointestinaltraktes zum Pankreas bestehen ausgeprägtere Suszeptibilitätsartefakte in der Region (12, 42, 71, 141). Das Duodenum und ggf. die an das Pankreas anliegenden Dünndarmschlingen gehören selbst zu den kritischen Strukturen, die bei der Prozesskontrolle abgebildet werden sollen.

Hinderlich für ein akkurates Temperaturmonitoring sind zudem die in Bezug auf Frequenz, Richtung und Ausprägung unterschiedlichen Quellen für Bewegungsartefakte in dieser Region:

- Craniocaudal-Bewegung: Artefakte durch die Atembewegung
- Pulsation: Artefakte in Phasenkodierrichtung der umgebenden Gefäße (V. cava inferior, Aorta, V. portae, Vasa mes. superiores, vasa lienales)
- Ungerichtete Bewegungen: Peristaltik, Patientenbewegung

Diese Artefakte beeinflussen die verschiedenen MR Sequenzen unterschiedlich, so dass sich im Vergleich mit *in vitro* Versuchen, der Situation am ZNS aber auch im Vergleich zur Leber andere Voraussetzungen ergeben (63, 71, 72, 169, 184). Sowohl die Protonenresonanzfrequenz-Methode (PRF) als auch die diffusionsgewichteten Aufnahmen (D) sind *in vitro* genauer als die auf Gradientenechosequenzen (z.B. FLASH-Aufnahmen) basierende T1-Methode in Bezug auf die Temporauflösung. Aufgrund der durch die Atmung vorgegebene maximale Akquisitionszeit von 20 Sekunden und der Forderung nach einer sofortigen („on-line“) Verfügbarkeit der Abbildungen für die Prozesssteuerung wurde jedoch die T1-Methode für diese Studie gewählt. Prinzipiell ist auch die PRF-Methode nach Bereitstellung entsprechender Soft- und Hardware zur interaktiven Prozesskontrolle geeignet.

Bei Verwendung von Teflonkathetern und Silizium-haltigen Lichtleitern entstehen durch das Applikationsset keine relevanten Suszeptibilitätsartefakte. Da die artefaktfreie Abbildung des behandelten Gewebes eine essentielle Voraussetzung für die MR-Thermometrie darstellt, besteht hier der prinzipielle Vorteil der LITT gegenüber der RF-Ablation, bei der metallhaltige Sonden verwendet werden.

Temperatursensitive Sequenzen werden derzeit bereits mit der Intention einer Reduktion des Risikos einer Schädigung umliegender Gewebestrukturen für die klinisch etablierte LITT bei Lebertumoren und die Evaluation der LITT bei ZNS-Neoplasien eingesetzt (42, 70). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass eine kontinuierliche MR-Prozesskontrolle mittels temperatursensitiver Sequenzen entscheidend zur gezielten Thermoablation bei Pankreasneoplasien beitragen kann. Einschränkend muß erwähnt werden, dass die örtliche und thermische Auflösung der zur Verfügung stehenden Sequenz limitiert war und eine unerwünschte Koagulation des anliegenden Duodenum nicht visualisiert wurde.

3.3.5. Klinische Anwendungen lokaler Ablationsverfahren beim Pankreaskarzinom

Die Erprobung der Wirksamkeit der Technik an einem Tumormodell wäre vor einem klinischen Einsatz wünschenswert, die Induktion eines mit dem humanen Pankreaskarzinom vergleichbaren Tumors am Pankreas größerer Säugetiere ist jedoch nach Expertenmeinung nicht realisierbar.

Bisher wurden klinische Anwendungen der Laser-induzierte Thermotherapie beim Pankreaskarzinom ausschließlich kasuistisch beschrieben (95, 137, 152, 161, 162). Ebenso gibt es nur wenige Berichte über der Einsatz anderer thermoablativer Verfahren beim Pankreaskarzinom: Vor kurzem wurden erste Ergebnisse über den intraoperativen Einsatz der Radiofrequenz-Methode zur Induktion einer Überwärmung des Gewebes bis zu 50° C bei zwanzig Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom publiziert (96). Das von den Autoren Matsui et al. gewählte Vorgehen war limitiert durch das geringe Volumen des abladierten Gewebes (Mittelwert: 8 ml) und die anzunehmende inkomplette Ablation des behandelten Areales aufgrund der relativ niedrigen Prozesstemperatur.

Trotz der limitierten Wirkung dieses Vorgehens wurde bei 15/20 Patienten ein signifikanter Abfall der Tumormarker beobachtet, andererseits traten zwei vital bedrohende Komplikationen auf (septischer Schock, gastrointestinale Blutung). Lees und Mitarbeiter führten Ende der 90er Jahre eine perkutane CT-gestützte photodynamische Therapie bei 10 Patienten durch (84). Nach CT-Kriterien wurde ein Debulking des Tumors über 90% bei 9/10 Patienten erreicht. Die Komplikationsrate von 50 % führte zum Abbruch der Studie. Bei einem Patienten trat eine vital bedrohende intraabdominelle Blutung 4 Tage nach der Intervention auf, die von den Autoren auf die verzögerte Wirkung der Photoablation zurückgeführt wurde.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurde deshalb empirisch eine Beobachtungszeit von einer Woche festgelegt, um einerseits ein kurzes postinterventionelles Beobachtungsintervall zu gewährleisten, nach dem etwaige relevante Komplikationen (intraabdominelle Hämatome, Abszesse, lokale Ulzera, Pankreatitis) noch in der Sektion erkennbar waren, und andererseits die Entwicklung verzögerte Reaktionen (z. B. Blutung im Intervall arrodierter Gefäße) zu gestatten. Zusätzliche Kontroll-CT oder MRT Untersuchungen nach 24 - 48 h, die üblicherweise nach abdominalen LITT im klinischen Alltag erfolgen, wurden aufgrund der erhöhten Belastung des Versuchstieres durch eine erneute Intubation und anschließenden Transport über das Klinikgelände nicht durchgeführt. Es wurde jedoch (empirisch) davon ausgegangen, dass bei unauffälligem klinischen Verlauf, regelrechtem Kontroll-MRT nach 7 Tagen und unauffälliger anschließender Sektion klinisch relevante Komplikationen ausgeschlossen werden konnten.

3.3.6. Ausblick:

Klinischer Einsatz der LITT zur Behandlung von Pankreastumoren

Kritisch ist der Einsatz der LITT für die Behandlung des Pankreaskarzinom zum derzeitigen technischen Stand der Entwicklung zu sehen.

Für die Thermoablationen von Pankreasgewebe erscheint die Verwendung eines 9 F Katheters nur in Ausnahmefällen geeignet (keine interventionsbedingte Perforation eines Hohlorganes, keine lokalen portovenösen Kollateralen). Aufgrund des besser kontrollierbaren Thermoeffektes und des adäquateren Durchmessers sollte den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge eher auf eine Multiapplikatortechnik mit kleineren Kathetern (5 F) zurückgegriffen werden.

Neuere technische Entwicklungen könnten zudem zu einer weiteren Verbesserung der Methode führen: Derzeit werden von unsere Arbeitsgruppe Untersuchungen zur Miniaturisierung des wassergekühlten Applikatorsystems durchgeführt. Ziel ist die Durchführung der LITT mit Applikatoren, die den gleichen Durchmesser haben wie Biopsienadeln, die sich zur risikoarmen diagnostischen Biopsie bewährt haben (≤ 1.6 mm).

Eine weitere interessante Option ergibt sich aufgrund der seit April 2001 in Europa eingeführten flexiblen Lichtleiter (Flexiapplikatoren, Somatex, Berlin, Deutschland). Während mit den bisherigen, in dieser Arbeit angewendeten Lichtleitern aufgrund des starren, 2 cm – 4 cm messenden Glasapplikators eine endoskopische Applikation aufgrund der Bruchgefahr technisch nicht realisierbar war, ist nunmehr die endoskopische Platzierung der Lichtleiter technisch gefahrlos möglich, so daß auch die endoskopische Platzierung des LITT-Applikatorsystems denkbar ist.

Auch ein zweizeitiges Vorgehen (endoskopische Platzierung der Applikatoren, MR-gestützte Prozesskontrolle nach Umlagern) könnte durchgeführt werden, wobei hier eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit („Endoskopisch – Radiologisches Rendezvous“) zwischen dem endoskopierenden Arzt und dem Radiologen Voraussetzung wäre.

Basierend auf die publizierten Daten bei der chirurgischen Resektion beim Pankreaskarzinom ist im Analogieschluss davon auszugehen, dass vor allem lymphonodal negative Patienten ohne Fernmetastasen mit einer kompletten Tumorablation in Bezug auf das Überleben profitieren könnten.

Zur Realisierung der Zielsetzung einer kurativen LITT sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Notwendigkeit eines akkuraten prä-interventionellen Stagings mit bildgebenden Methoden, die vor allem den Ausschluß lokoregionärer Lymphknotenfilae treffsicher ermöglichen.
- Bedarf an einer effektiven Prozesskontrolle und Erfolgskontrolle.

Es ist davon auszugehen, dass analog zu den Daten über die chirurgische Resektion auch im Falle einer R0-Situation nach LITT im Regelfall mit einem Rezidiv des Pankreaskarzinomes zu rechnen ist. Bei Realisierung der oben genannten Punkte wäre aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils bei Erreichen einer R0-Situation eine Studie zum Einsatz der LITT bei Patienten mit lokalisiertem Pankreaskarzinom, die z. B. wegen Begleiterkrankungen nicht operiert werden können, unter Umständen gerechtfertigt.

Allerdings steht aufgrund der limitierten therapeutischen Optionen trotz aller Fortschritte der „klassischen“ Onkologie im Bereich der operativen und perioperativen Maßnahmen, systemischer Chemotherapien und der Anwendung ionisierender Strahlen bei der Therapie des exokrinen Pankreaskarzinomes die Palliation der Symptome Ikterus, Obstruktion, Schmerzen und Tumorkachexie nach wie vor im Vordergrund. Während die Behandlung des Ikterus durch die endoskopische bzw. perkutan-transhepatische Stentimplantation erfolgt und die Obstruktion durch die Gastroenterostomie behoben werden kann, könnte die LITT eine Option bei nicht beherrschbaren Schmerzen darstellen.

Hingegen ist es wenig plausibel, dass eine partielle Thermoablation von Tumorearealen die Tumorkachexie verzögern könnte, obwohl ein relevantes Debulking um über 90% in Kenntnis des bei Autopsien gemessenen Tumolvolumens von durchschnittlich 90 ml technisch realisierbar wäre (178). Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes, in dem zunächst ein Debulking angestrebt wird, könnte sich jedoch ebenfalls eine Indikation für dieses minimal invasive Verfahren ergeben.

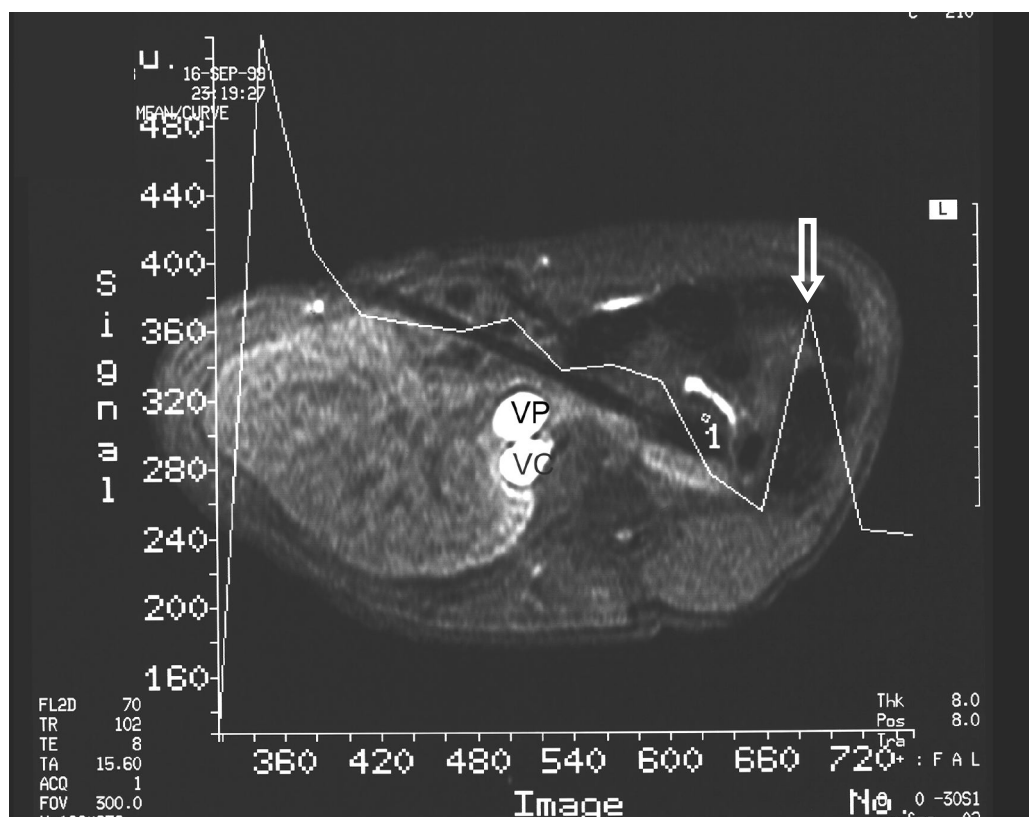
4. Prozesskontrolle

4.1. Tierexperimente zur Magnetresonananzthermometrie

Die MRT-Prozesskontrolle bei der klinischen Anwendung der LITT bei Lebertumoren und Knochentumoren erfolgt in unserer Klinik derzeit anhand der qualitativen Auswertung T1-w Gradientenechosequenzen (thermoFLASH). Diese wurde auch in dem vorangegangenen Experiment (Kapitel 3) verwendet (Abbildung 15).

Abbildung 15

Thermoeffekt während der LITT des Pankreas



Kontinuierlicher Abfall der Signalintensität während der LITT auf der T1-w Gradientenechosequenz (thermoFLASH). Der Pfeil markiert eine Fehlregistrierung aufgrund eines Bewegungsartefakts. VP: Vena portae, VC: Vena cava.

Zur exakteren Planung und Durchführung thermischer Interventionen, insbesondere bei enger topographischen Beziehung zu kritischen Strukturen (z.B. anliegendes Duodenum bei der Pankreas-LITT) wäre die quantitative Bestimmung der Temperaturverteilung (**Magnetresonanztthermometrie (MRTh)**) wünschenswert. Ziele dieses Teilprojektes waren:

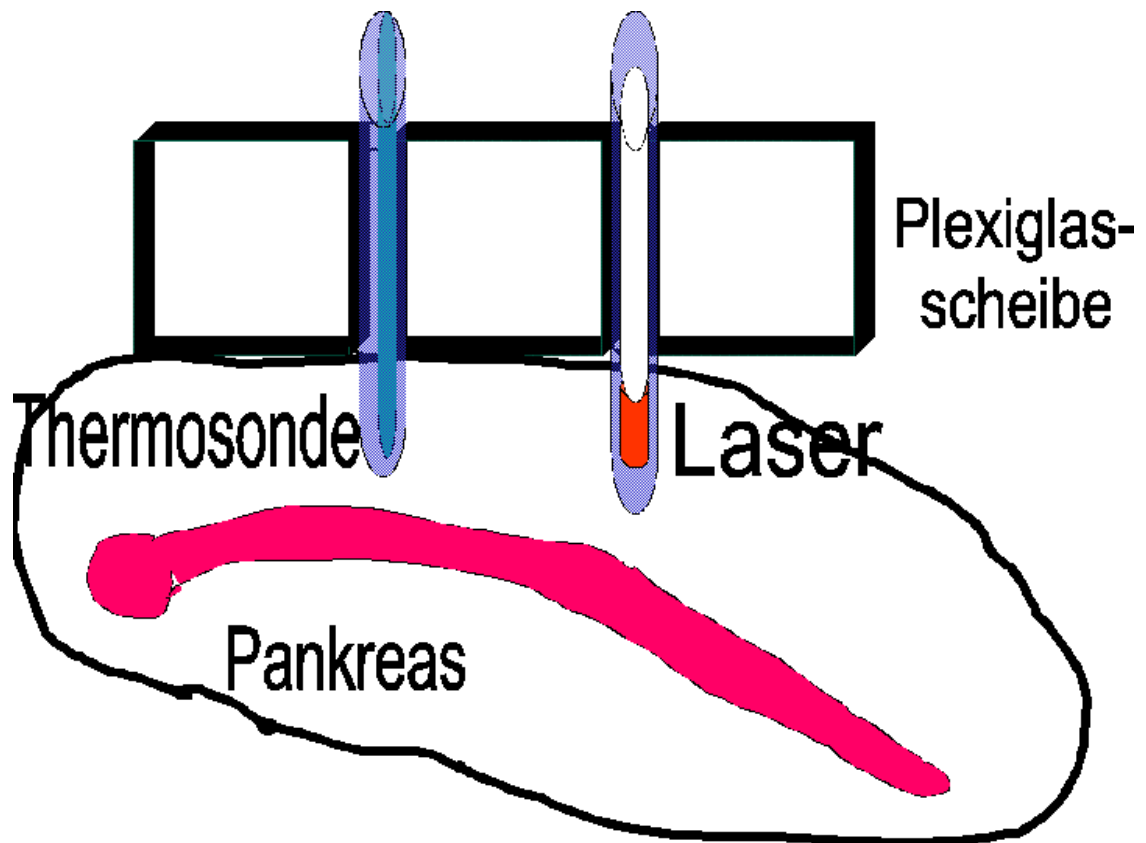
- Die Kalibrierung der thermoFLASH mittels invasiver Temperaturmessung für das Pankreas
- Der Vergleich der Thermometrie-Methoden: T1-Methode, Protonenresonanzfrequenz und CD Methode (komplexe Differenzbildung) für zwei verschiedene Echoausleseverzögerungszeiten anhand von Daten, die mit einer einzigen Sequenz (gespoilte Doppelt-Gradientenecho-Sequenz) generiert wurden.

4.1.1. Material und Methoden

Kalibrierung der thermoFLASH mittels invasiver Temperaturmessung

Bei zwei Versuchstieren (weibliche Hausschweine, 28.4 kg und 34.2 kg) erfolgte nach Intubation in Vollnarkose eine mediane Laparotomie und Freilegung des Pankreas. Auf das Pankreas wurde eine 10 mm breite, nicht MR-signalgebende Plexiglasscheibe mit zwei zentralen Bohrlöchern (Abstand 0.8 cm) gelegt (siehe Abbildung 14). Unter Sicht wurden zwei thermostabile 5 F Katheter (Fa. Somatex, Berlin, Deutschland) jeweils 2 - 3 cm tief in das Pankreas eingeführt.

Abbildung 14
Skizze des Versuchsaufbaus



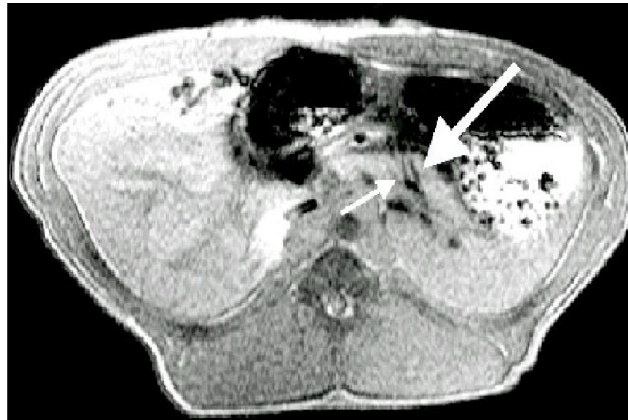
Nach Verschuß des Abdomens mittels Bauchnaht wurde das Tier in die MRT Einheit transportiert. Die LITT wurde mit dem Nd-YAG-Laser (Medilas Fiberton 5100, Dornier Med Tech, Wessling, D) bei 5 - 6 W Leistung über 15 Minuten durchgeführt. Parallel zum Laser-Applikator wurde jeweils in einen Katheter die fluorooptische Temperatursonde (Luxtron MPM, Mountain View, CA) eingeführt. Die MR-Messungen wurden in einem 1,5 T MR-Tomographen (Magnetom 63 SP, Siemens, Erlangen, D) durchgeführt.

Dabei wurde die in dem vorangegangenen Kapitel (3.1.2.) vorbeschriebene Gradientenechosequenz mit überwiegendem T1-Effekt (thermoFLASH; TR/TE: 102/8, Flipwinkel: 70°, Schichtdicke: 5 mm, Akquisitionszeit: 17 Sekunden, Matrix: 128 x 256, FOV: (200 mm – 250 mm)²) zur qualitativen Abbildung der Temperaturverteilung verwendet. Die Messung wurde direkt vor der LITT und repetitiv während der LITT durchgeführt (Abbildung 16). Wegen der Störung der fluorooptischen Temperaturmessung wurde der Laserbetrieb zur invasiven Thermometrie kurzzeitig (4 s) unterbrochen. Diese direkten Temperaturmessungen wurden mit den Akquisitionen der thermoFLASH Sequenz so koordiniert, dass die auf den Thermoeffekt empfindliche Mitte des k-Raumes während der direkten Temperaturmessung abgetastet wurde.

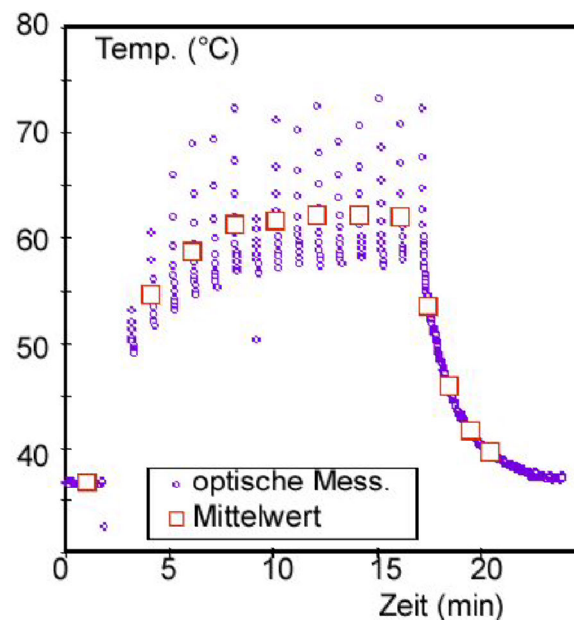
Nach Festlegung einer 4 Pixel umfassenden Region-of-Interest (ROI) über der Spitze der Thermosonde durch zwei Radiologen im Konsens erfolgte die Messung der Signalintensität (SI) auf den einzelnen Aufnahmen an der Auswertungskonsole. Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurden die relativen Temperaturdifferenzen (DT) zum Zeitpunkt der Messung mit dem relativen Signalintensitätsabfall (DSI) verglichen.

Abbildung 16

a.) T1-w Bild vor Beginn der Laseranwendung. Der Laserapplikator (großer Pfeil sowie die Temperatursonde (kleiner Pfeil) sind als hypointense Linien im Pankreas erkennbar.



b.) Verlauf der im Pankreas fluoroptisch gemessenen Temperatur. Für den Vergleich mit den MRT-Messungen wurde jeweils über den schnellen Abfall der direkt gemessenen Temperaturen gemittelt. Nach Beendigung der LITT über 15 Minuten erfolgte der charakteristische Temperaturabfall bis auf den Ausgangswert von 37° C.



Vergleich der Thermometrie-Methoden

Für den Vergleich der verschiedenen Thermometrie-Methoden (T1, PRF, CD) zu unterschiedlichen Echoauslesezeiten wurde eine schnelle gespoilte Doppelt-Gradientenecho-Sequenz (**FSDGE**) mit $TE1/TE2 = 4/10$ ms in einem Mehrschichten-Modus (TR: abhängig von der Schichtenzahl, Flipwinkel: abhängig von TR, Akquisitionszeit: 15 Sekunden, Matrix: 128 x 256, FOV: $(200\text{ mm} - 250\text{ mm})^2$) eingesetzt.

Die Messung der FSDGE wurde zunächst während der LITT an einem *ex vivo*- Präparat (mit invasiver Temperaturmessung zur Kalibrierung) und anschließend bei 5 Versuchstieren durchgeführt (darunter 2 Tiere mit invasiver Temperaturmessung zur Kalibrierung). Die FSDGE wurde alternierend zu der beschriebenen thermoFLASH akquiriert.

Die Daten der MRT wurden im Dicom-Format auf eine Sun-Workstation überspielt, die farbkodierten zweidimensionalen Abbildungen (Temperatur-Maps) wurden pixelbasiert über eine eigene Software berechnet.

Aus den beiden Gradientenechos der FSDGE-Sequenz wurden 3 Temperaturindikatoren bei jeweils 2 Echozeiten (insgesamt 6 Messungen) ausgewertet:

- Die T1-gewichtete Signalabnahme **DSI (T1w04, T1w10)**.
- Die chemische Verschiebung der Protonenresonanzfrequenz (**PRF04, PRF10**).
- Die komplexe Differenz (**CD04, CD10**).

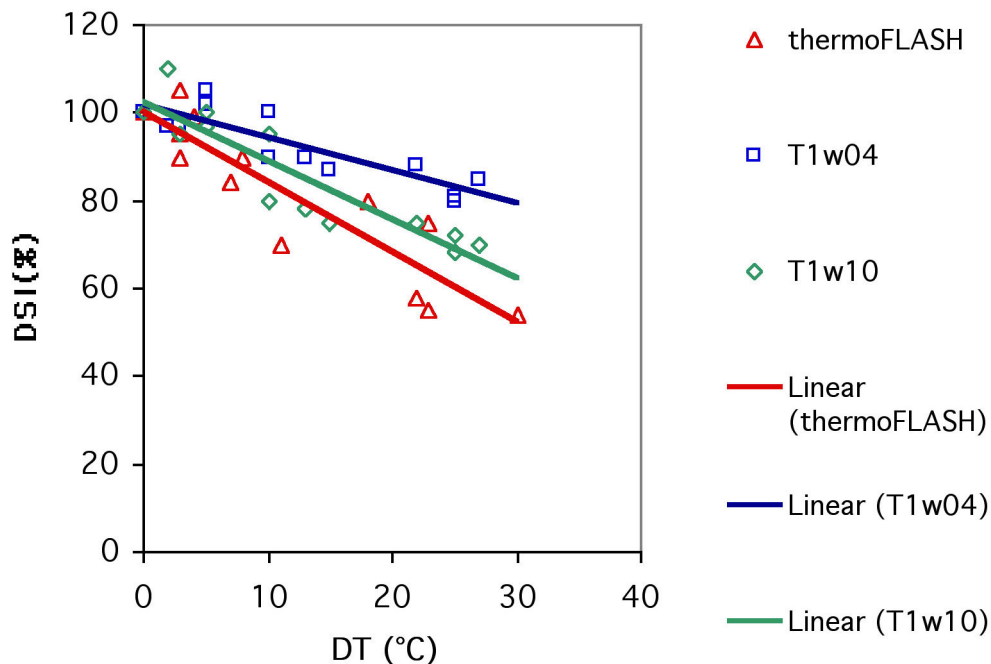
4.1.2. Ergebnisse

Kalibrierung mittels invasiver Temperaturmessung

Während der LITT des Pankreas in vivo zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der Signalintensität um den Laserkatheter auf den einzelnen T1-w Abbildungen. Für die Kalibrierung der thermosensitiven Sequenzen wurde die Differenz der Signalintensität der Region-of-interest (ROI) im Bereich der Temperatursonde der einzelnen Messungen (thermoFLASH, T1w04, T1w10) zwischen den Basisaufnahmen vor Beginn der LITT (bei 37°C) und während der Laserung mit den invasiv gemessenen Temperaturen verglichen (Abbildung 17).

Abbildung 17

Vergleich der Empfindlichkeit der verschiedenen T1-w Messungen.



Vergleich des prozentualen Signalintensitätsabfalls (DSI) der drei T1-Wichtungen (thermoFLASH, T1w04, T1w10) mit der invasiv gemessenen Temperaturdifferenz. Die lineare Regressionsanalyse zeigt, dass der Temperaturkalibrierfaktor DSI/DT für die thermoFLASH höher ist als T1w04 und T1w10, d.h. dass die thermoFLASH am sensitivsten Temperaturänderungen erfaßt.

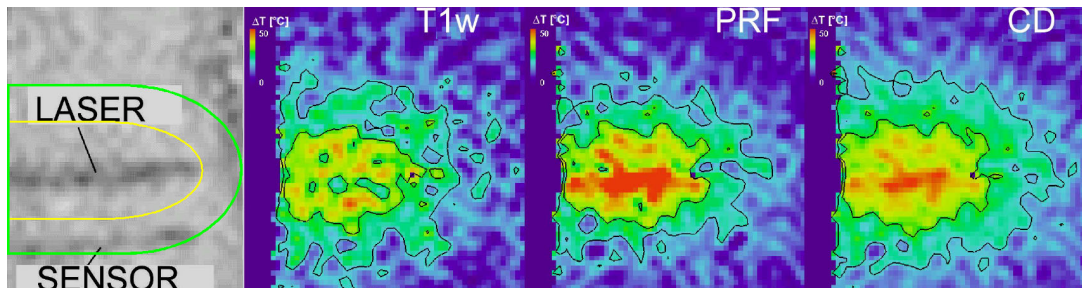
Alle drei T1-w Aufnahmen zeigten einen annähernd linearen Signalintensitätsabfall mit steigenden Temperaturwerten. Der Korrelationskoeffizient der einzelnen Sequenzen betrug $r = 0.90$ für die thermoFLASH Sequenz (T1w04: $r = 0.88$, T1w10: $r = 0.91$). Die höchste gemessene Temperaturdifferenz zur Körpertemperatur betrug 32°C , einer tatsächlichen Temperatur von 69°C entsprechend. Als Maß für die Empfindlichkeit der Sequenz wurde die Steigung der linearen Regressionsanalyse bestimmt (Regressionsgeradenanstiegs $\text{DSI}/\text{DT} = \text{Temperatur-Kalibrierfaktor, -Koeffizient oder -Empfindlichkeit}$), hier betrug DSI/DT : $-1.72\text{ \%/}^{\circ}\text{C}$ für die thermoFLASH Sequenz (T1w04: $-0.64\text{ \%/}^{\circ}\text{C}$, T1w10: $-1.36\text{ \%/}^{\circ}\text{C}$).

Anfertigung thermometrischer Abbildungen (Maps)

Für die Generierung der thermometrischen Abbildungen (Maps) wurden ausschließlich die Daten der gespoilte Doppelt-Gradientenecho-Sequenz (**FSDGE**) verwendet. Bei dem zunächst erfolgten ex-vivo Vergleich der in dieser Studie eingesetzten Methoden zur Magnetresonanztomographie (MRTh) (T1-Methode (T1), Protonenresonanzfrequenz (PRF) und die Bestimmung der komplexen Differenz (CD)) zeigte sich erwartungsgemäß, dass die T1-Methode anfälliger gegenüber dem Bildrauschen war als die PRF oder die CD (Abbildung 18).

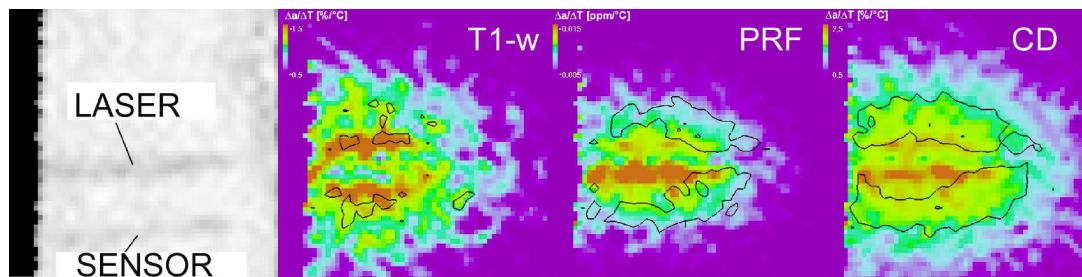
Abbildung 18

Mapping der Temperaturverteilung (ex vivo-Versuch)



a) Diese MAPS wurden generiert nach Kalibrierung der verschiedenen MRTh –Methoden (T1-Methode, Protonenresonanzfrequenz (PRF) und komplexe Differenz (CD)). Das linke Bild zeigt den Versuchsaufbau der Kalibrierung. Nach kontinuierlicher Applikation von 5 Watt über 10 Minuten ex vivo müßte eine ideale MR Thermometrie halb-elliptische Isothermen (hier als gelbe und grüne Linie skizziert) zeigen. Für die T1w, PRF und CD sind von links nach rechts die berechneten Isothermen für ΔT von 20°C (innen gelegen) und 30°C (außen gelegen) dargestellt. Die Kalibrierung erfolgte mit den aus den einzelnen ROI's ermittelten Temperaturkalibrierfaktoren (DSI/DT), die für jede der Methoden die engste Korrelation mit dem fluoro-optisch gemessenen Temperaturverlauf aufwiesen. In Kenntnis der idealen (halb-elliptischen) Form der Isothermen um der Laserkatheter zeigen diese Aufnahmen, dass die T1-Methode die reale Temperaturverteilung ungenauer abbildet als die PRF und die CD.

Fortsetzung Abbildung 18



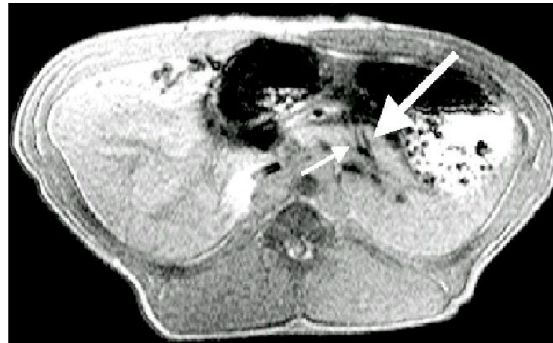
b) Hier wurden die Isolinien des Korrelationskoeffizienten $r = 0.9$ mit dem Temperatur-Kalibrierfaktor (Regressionsgeradenabfall DSI/DT) überlagert. Es ergibt sich eine auf den Laserapplikator bezogene Symmetrie sowohl bei der DSI/DT -Verteilung als auch bei den r -Isolinien. Anhand der r -Isolinien läßt sich ebenfalls die Robustheit der Methoden gegenüber dem Rauschen zeigen. Auch hier zeigt sich die erhöhte Anfälligkeit der T1-Methode: Es gibt nur kleine Bereiche, die enger als mit $r = 0,9$ mit dem fluorooptisch gemessenen zeitlichen Temperaturverlauf korrelieren. Bei der PRF-Methode, und noch ausgeprägter bei der CD-Methode, sind die Areale mit dieser hohen Korrelation viel größer.

Bei der Anfertigung der Temperatur-Maps im Tierversuch ergaben sich eine Reihe von Bewegungsartefakten. Die durch die Atmung bedingten Bewegungsartefakte konnten durch das Ausschalten des Respirators bei den intubierten Versuchstieren während der Akquisitionszeit über 15 Sekunden weitestgehend eliminiert werden. Hingegen ergaben sich erhebliche Artefakte durch Darmperistaltik und Gefäßpulsationen, die in Abhängigkeit der Lokalisation des behandelten Areals klinisch relevant werden können (Abbildung 19).

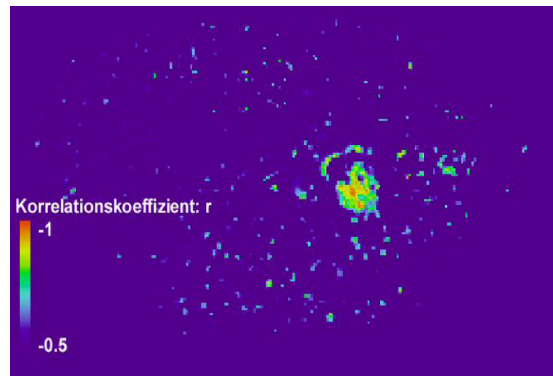
Abbildung 19

Erstellung von Temperatur-Maps (in-vivo- Versuch)

a.) Morphologische Basis der sekundären Bildbearbeitung (bereits demonstrierte Lage des Laserapplikators (großer Pfeil) und der Temperatursonde (kleiner Pfeil))



b.) Da invasiv nur punktuell die Temperaturmessung möglich ist, erfolgten Maps der Parameter der linearen Regression zwischen dem zeitlichen Verlauf der chemischen Verschiebung der PRF (TE=10ms) und dem fluoroptisch gemessenen Temperaturverlauf. Eine hohe Dichte mit Pixeln mit $r < -0.9$ (gelb und rot) besteht in der Region der Thermoablation

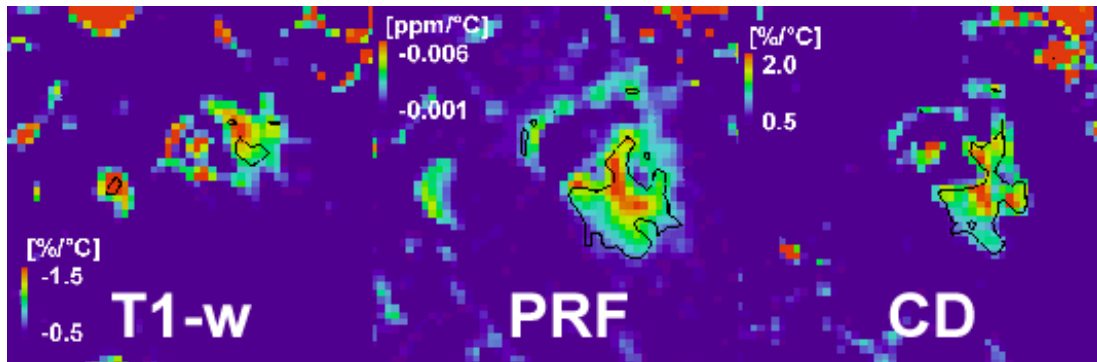


Der in der Protonenresonanzfrequenz in vivo bestimmte thermische Verschiebungskoeffizient im erhitzten Pankreasgewebe betrug -0.06 ppm/°C und war damit erheblich geringer als ex vivo (-0.10 ppm/°C).

Die T1-Methode war auch in den *in vivo* Versuchen anfälliger gegenüber Artefakten als die PRF und die CD. Hingegen ergab sich im Unterschied zu dem ex vivo Versuch, dass die PRF-Methode im Tierversuch robuster war als die CD-Bestimmung (Abbildung 20).

Abbildung 20

Vergleich der Robustheit der drei MRTh-Methoden



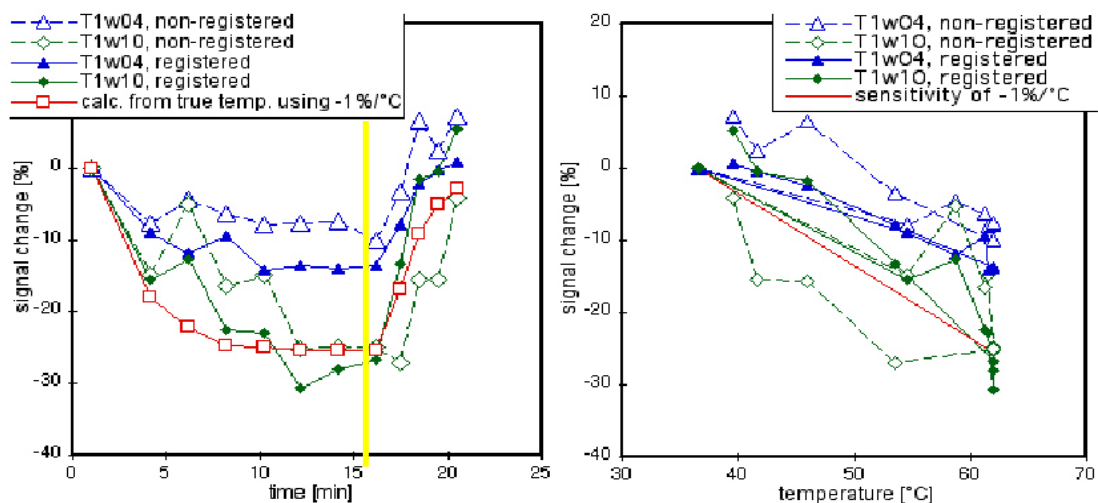
Die Abbildung zeigt gleiche Ausschnitte aus den Maps des Regressionsgeradenanstiegs mit überlagerten Isolinien für einen Korrelationskoeffizienten $r > 0,8$ für die T1w10- (a), PRF10- (b) und CD10- Methoden. Die T1-w zeigt nur eine kleine Isolinie, einer schlechteren Korrelation entsprechend. Die Isolinie der PRF umfährt das größte Areal als Zeichen einer besseren Robustheit. Da die CD-Methode auf der Grundlage der Werte aus der PRF- und T1w-Methode basiert, besteht eine durch ihren T1w-Beitrag bedingte höhere Anfälligkeit gegenüber Fehlregistrierungen im Vergleich mit der PRF.

Vergleich des Einflusses der Echozeit auf den Thermoeffekt

Mit der gespoilten Doppelt-Gradientenecho-Sequenz (FSDGE) wurden gleichzeitig Daten nach einer Echozeit von 4 ms und 10 ms registriert. Theoretisch müsste eine stärkere T1-Gewichtung (entsprechend einer kürzeren Echozeit) einen größeren Betrag der Änderung der Signalintensität bei der Gewebewärmung ergeben. Diese Messungen ergaben jedoch, dass der Temperaturkoeffizient DSI/DT für T1w04 kleiner war als für T1w10. Dies ergab sich ebenso für die beiden PRF-Messungen (PRF04 und PRF10) sowie für die komplexe Differenz (CD04 und CD10). In Abbildung 21 ist dieses Phänomen exemplarisch für die T1-Methode dargestellt.

Abbildung 21

Abhängigkeit der Empfindlichkeit der T1-Methode für die Erfassung der Temperaturänderung von der Echozeit



Links: Verlauf des prozentualen Signalverlusts (signal change, DSI) in den T1-w Aufnahmen während der LITT über 15 Minuten. Die gelbe Linie kennzeichnet den Abbruch der LITT, die rote Linie den (punktuell) invasiv gemessenen Temperaturverlauf. Die blauen Linien zeigen den Signalverlust eines registrierten und eines nicht-registrierten Pixels auf den T1w04 Aufnahmen, die grünen Linien repräsentieren T1w10. DSI ist für T1w04 ist geringer als für T1w10, dies ergibt auch der Vergleich zwischen DSI und der Temperatur (rechts).

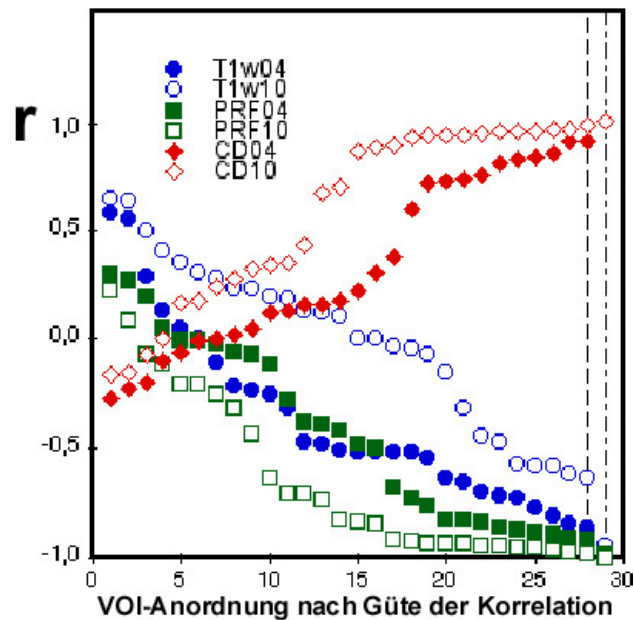
Genauigkeit der einzelnen Meßmethoden

Um die Genauigkeit einzelnen Methoden zu evaluieren, wurde die Korrelation der Signalintensität der Volumenelemente (Voxel-of interest, VOI), die der Temperatursonde am nächsten gelegen waren ($n = 29$), mit dem tatsächlichen Temperaturverlauf bestimmt.

Für die Fehlerbetrachtung erfolgte die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten jeder einzelnen VOI in allen 6 Messungen (T1w04, T1w10, PRF04, PRF10, CD04, CD10) mit den invasiv gemessenen Temperaturwerten. Diese Fehlerbetrachtung läßt den möglichen systematischen Fehler der Mittelwertbildung über die fluoroptisch gemessenen zeitlichen Temperaturgradienten nach der jeweiligen Laserabschaltung außer acht. Die höchste Genauigkeit (ca. $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) wurde mit der PRF10-Methode erzielt (Abbildung 22), während die PRF04-Methode eine Genauigkeit von $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ergab (CD10: $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$, CD04: $\pm 1^{\circ}\text{C}$). Die Genauigkeit der T1-Methode war demgegenüber deutlich schlechter (T1w10: $\pm 3,5^{\circ}\text{C}$, T1w04: $\pm 2,4^{\circ}\text{C}$).

Abbildung 22

Berechnung der Genauigkeit der Methoden T1w, PRF und CD für die Thermometrie am Pankreas



Diese Konvergenzdarstellung demonstriert die Güte der Korrelation des MR-Signals aller 29 Volumenelemente (VOI) der 6 verschiedenen Methoden zur MR-Thermometrie. (Y-Achse: Korrelationskoeffizient r , exakte Übereinstimmung bei $r = 1$ oder $r = -1$). Es fällt auf, dass mittels PRF10 und CD10 eine Reihe von VOI's mit guter Korrelation ($r > 0,8$ bzw $r < -0,8$) registriert wurden.

Exemplarische Anwendung der PRF-Methode für die Thermometrie beim Pankreas

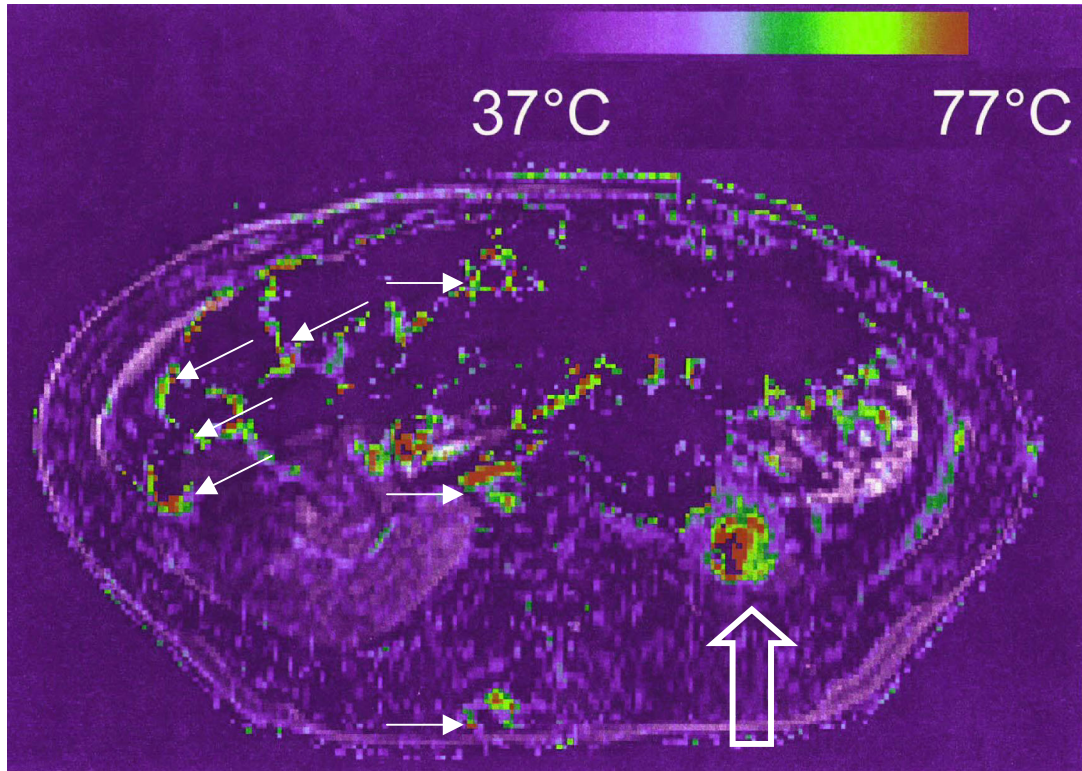
Anhand der vorangegangenen Ergebnisse ergab sich, dass von den 6 verschiedenen Abbildungen, die mit der gespoilte Doppelt-Gradientenecho-Sequenz (FSDGE) akquiriert wurden, die Protonenresonanzfrequenz bei einer Echozeit von 10 ms den spezifischen Anforderungen für die MR-Thermometrie am ehesten gerecht wurde.

Für die klinische Anwendung ist die Fusion mit konventionellen Abbildungen unentbehrlich, um eine Zuordnung der Farbkodierungen zu den betreffenden Organen bzw. Artefaktquellen zu erreichen.

Die folgende Abbildung 24 zeigt exemplarisch die Temperaturverteilung bei einem Versuchstier unter der Laser-induzierten Thermotheapie.

Abbildung 24

Fusion des thermometrischen Maps mit einer konventionellen T1-w Gradientenechosequenz.



Die mittels der PRF-Methode bei einer Echozeit von 10 ms angefertigten Aufnahmen zeigen quantitativ die lokale Temperaturverteilung unter der Laserapplikation des Pankreasschwanz (großer Pfeil). Maximal wurden über 80°C erreicht (rot codierte Areale). Die anatomische Detailerkennbarkeit ist hingegen erheblich schlechter als auf den Einzelabbildungen. Zur besseren anatomischen Orientierung wurde deshalb die Farbabbildung mit einer T1-w Gradientenechosequenz fusioniert. Die kleinen Pfeile markieren Bewegungsartefakte des Darmes durch Peristaltik und Pulsationsartefakte entlang der Phasenkodierichtung als mögliche Fehlerquellen der Thermometrie.

4.1.3. Diskussion

Eine wichtige Option der Laser-induzierten Thermotherapie ist der Einsatz der MRT mit temperatursensitiver Sequenzen für die Prozesskontrolle. Während viele Arbeitsgruppen für die Prozesskontrolle thermischer Verfahren bereits temperatursensitive Sequenzen nutzen, besteht ein Bedarf für eine Validierung und Kalibrierung der eigentlichen MR Thermometrie (MRTh) für die quantitative Bestimmung der Temperatur unter "on-line"-Bedingungen. Für abdominelles Fettgewebe wurde für eine ähnliche Sequenz bereits eine Empfindlichkeit von $0.97\%/^{\circ}\text{C}$ *in vivo* gemessen (66).

Die in dieser Studie eingesetzte Gradientenechosequenz (thermoFLASH) wurde 1998 von Vogl und Mitarbeitern (169) für die LITT bei 15 Patienten mit Lebermetastasen mittels fluorooptischer Temperaturmessung geprüft. Hierbei wurde für ein relativ enges Temperaturintervall ($37^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$) der mittlere prozentuale Signalabfall für diese Sequenz auf $67.5\% \pm 7.5\%$ bei 50°C angegeben, demzufolge die Empfindlichkeit (DSI/DT) der Sequenz für die Leber ca. $-2.5\%/^{\circ}\text{C}$ beträgt. Für das Pankreas betrug die Empfindlichkeit in dieser Studie $-1.7\%/^{\circ}\text{C}$ für den Temperaturbereich zwischen $37^{\circ}\text{C} - 69^{\circ}\text{C}$. Diese diskrete Abweichung kann durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden (Wahl der ausgewerteten Pixel, anderer Temperaturbereich) oder durch eine differente Änderung der longitudinalen (T_1)-Relaxationszeit im Pankreas im Vergleich zur Leber nach Erhitzung bedingt sein.

Die Wertigkeit einer *in vivo* Kalibrierung einer thermosensitiven Sequenz für das jeweilige Organ wurde auch in dieser Studie belegt: Hierbei variierte der thermische Verschiebungskoeffizient um den Faktor 2 im Vergleich mit dem *ex vivo* Versuch unter gleichen Bedingungen.

Ebenso ist es bemerkenswert, dass die Verkürzung der Echoausleseverzögerung in den Messungen zu einer Abnahme der Empfindlichkeit der Meßsequenz für die Abbildung kleiner Temperaturdifferenzen führte. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass die Phänomene, die zu einem zwischen 37°C und 70° C in etwa linearen Thermoeffekt im Pankreas und anderen parenchymatösen Organen führen, komplexer Natur sind und sich von denen unterscheiden, die unter *in vitro* oder *ex vivo* Bedingungen auftreten.

Eine Reihe von Ursachen können für diese Diskrepanz herangezogen werden: Veränderungen der Relaxationszeiten des Gewebes aufgrund einer qualitativen und quantitativen Änderung des Anteiles an Blutbestandteilen in den Geweben, die Änderung der Perfusion unter hyperthermen Bedingungen, verändertes Partialvolumen der einzelnen gelösten Gase *in vivo* und *ex vivo* und weitere Unterschiede ((6, 7, 69, 72, 183,).

Bei dem Versuch der Kalibrierung der Sequenzen in dieser Arbeit wurde ausschließlich mit einzelnen Kathetern und niedrigen Leistungen gearbeitet. Trotzdem wurden hier invasiv Temperaturen bis 69° C ermittelt.

Als Beleg für die Hypothese, dass mittels der auf der T1-Methode basierenden MR Thermometrie *in vivo* tatsächlich überwiegend die Temperatur-abhängige Änderung der longitudinalen Relaxationszeit erfaßt wird (in dem Temperaturbereich zwischen 37°C und 70°C), kann der in dieser Studie beobachtete reversible Abfall der Signalintensität (SI) während der LITT und die annähernde Normalisierung der SI des behandelten Pankreas nach Abbruch der LITT gewertet werden.

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass bei der fluoro-optischen Messung für den Vergleich mit den MRTh-Messungen jeweils über den schnellen Abfall der direkt gemessenen Temperaturen gemittelt wird.

Die Bestimmungsmethode stellt aufgrund steiler temporaler Temperaturgradienten eine mögliche systematische Fehlerquelle über mehrere Grad Celsius dar.

Bei der LITT mit intern gespülten Kathetern ("Powerapplikatoren") treten um den Katheter höhere Temperaturen als 70°C auf. Hierbei beobachtet man auch verstärkt Siedephänomene (kleine Gasbläschen in der Untersuchungsregion), die synergistisch zu den direkt temperaturabhängigen Änderungen der SI wirken.

Für eine annähernd adäquate Abbildung der tatsächlichen Temperaturverteilung während der LITT bei Temperaturen > 70° C spricht das Ergebnis der Prozessbeobachtung an den 15 Versuchstieren im Kapitel 3 dieser Schrift: So ergab sich auf den postinterventionellen diagnostischen FLASH-Aufnahmen, die nach Abklingen des Thermoeffektes angefertigt wurden, nur ein geringer und nicht signifikanter Unterschied der SI der behandelten Areale im Vergleich zum gesunden, nicht mittels LITT behandelten Pankreas (CNR: 1.1 ± 1.5 (MW \pm SD)).

Dies spricht dafür, dass auch in Temperaturbereichen zwischen 70 – 100 °C keine wesentlichen Störgrößen in Bezug auf die Thermometrie durch Gewebealteration auftreten und dass auch in diesem Bereich eine akzeptable Korrelation zwischen der SI und der erreichten Temperaturspitzen besteht. Eine Evaluation der thermosensitiven Sequenzen für die Präzision in der Darstellung unerwünscht hoher Temperaturen > 90 ° C ist allerdings mittels der fluoroptischen Methode aufgrund der Thermoinstabilität der Sonde nicht durchführbar.

In letzter Zeit wurden auch spektroskopische Methoden evaluiert, die auf die temperaturabhängige Ausprägung der chemischen Verschiebung der Spektren basieren. Vorteile gegenüber den anderen Methode bestehen vor allem hinsichtlich der geringeren Empfindlichkeit der Spektroskopie hinsichtlich der verschiedenen Artefaktquellen.

Während die Resonanzverschiebung von Wasser mit $0.01 \text{ ppm/}^{\circ}\text{C}$ zu diskret ist für eine direkte *in vivo*- Spektroskopie der Temperaturverteilung, beträgt die Resonanzverschiebung einiger Metall-oder Lanthanide-Chelatkomplexe zwischen $0.12 - 1.4 \text{ ppm/}^{\circ}\text{C}$ (57, 179).

Erste Versuche mit dem paramagnetischen Komplex $\text{Pr}[\text{MOE-DO3A}]$ mit einem zentralen Praseodym-Atom ergaben eine ausreichende Stabilität der Bindung, so dass die Erprobung dieses "Thermokontrastmittels" im Tierexperiment möglich wäre. *In vitro* wurde bereits eine zweidimensionale Abbildung der Temperaturverteilung in einem Temperaturbereich zwischen $29-45^{\circ}\text{C}$ mit einem Messfehler von $\pm 0.2^{\circ} \text{ C}$ realisiert (57).

Der Nachteil der spektroskopischen Methode hinsichtlich der limitierten räumlichen Auflösung könnte in Zukunft durch höhere Feldstärken, z. B. mit den neuen 3 Tesla Tomographen, kompensiert werden. Eine Evaluation des Kontrastmittels *in vivo* ist jedoch bisher nicht erfolgt.

4.1.4. Ausblick

Nachfolgend sollen die faszinierenden Möglichkeiten aufgelistet werden, die zu einer Verbesserung der Präzision temperatursensitiver Sequenzen für diese Fragestellung in naher Zukunft beitragen könnten:

- *Hochfeldtomograph:* Bereits heute wäre mit schnelleren Gradientensystemen und den derzeit für die klinische Anwendung erprobten 3 Tesla – Geräten eine Verbesserung der wichtigen Parameter Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und örtliche Auflösung zu erreichen.
- *Spule:* Intrakavitäre Empfangsspulen, z. B. im Magen oder im Duodenum platziert, würden ebenfalls zu einer Verbesserung des SNR und/oder der Auflösung führen.
- *Meßsequenzen:* Optimierung der MR Thermometrie mittels on-line Bildgebung einer quantitativen Temperaturbestimmung mit der PRF-Methode. Entwicklung einer Software, die prospektiv die wichtigsten Bewegungsartefakte während der Messung eliminiert.
- *spezifische Kontrastmittel:* Eine interessante zu prüfende Option wäre die klinische Einführung eines temperatursensitiven Kontrastmittels, dass entweder intravenös oder besser lokal administriert werden kann. Hier könnte z.B. durch die perkutane Injektion einer Kontrastmittel-Kochsalzlösung zwischen dem Pankreas und Duodenum zum einem mechanisch die Distanz vergrößert werden, zum anderen die kritische Isotherme (z.B. 45° C) visualisiert werden.

4.2. Klinische Evaluation der sonographischen Prozesskontrolle

Die Computertomographie wird derzeit aufgrund des hohen Kontrastes und der Übersichtlichkeit bevorzugt zur Platzierung der Laserapplikatoren eingesetzt, allerdings ist diese röntgenologische Methode nicht geeignet, die Thermoeffekte während der LITT präzise abzubilden. Ziel dieses Teilprojektes war die Evaluation der Möglichkeiten und Limitationen der Sonographie zur Prozesskontrolle bei der Laser-induzierten Thermotheapie (LITT) von malignen Lebertumoren als additives, primär kostengünstiges Verfahren einer CT-gestützten LITT.

4.2.1. Material und Methoden

Patienten

Insgesamt wurden 18 Patienten (44 –81 Jahre, Median: 65 Jahre) mit malignen Neoplasien der Leber nach folgendem Schema behandelt: Präinterventionell wurden alle Patienten sonographisch im B-Modus untersucht. In allen Fällen waren die Leberläsionen vor der Intervention sonographisch abgrenzbar. Anschließend erfolgte die CT-gestützte Platzierung der Applikatoren und die sonographische Überprüfung der Lage der Applikatoren. Während der Laseranwendung wurde eine sonographische Prozessbeobachtung durchgeführt. Anschließend wurde eine kontrastmittelgestützte CT zur unmittelbaren, orientierenden Erfolgskontrolle akquiriert. Bei allen Patienten wurde innerhalb von 48 h postinterventionell die induzierte Nekrose mittels kontrastmittelgestützter MRT bestimmt (Goldstandard) und mit den Ergebnissen der sonographischen Prozessbeobachtung korreliert. Bei allen Patienten lag ein ausschließlich hepatisches Rezidiv einer Karzinomerkkrankung vor (Tabelle 5). Insgesamt wurden 34 Läsionen behandelt (8 Patienten mit einer Leberläsion (LL), 5 Patienten mit zwei LL, 4 Patienten mit drei LL, ein Patient mit vier LL). Die Indikationsstellung zur LITT erfolgte im Rahmen eines interdisziplinären Konsils unter Beteiligung eines onkologischen Chirurgen und eines internistischen Onkologen.

Tabelle 5
Patientendaten

Pat. Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Anzahl der Läsionen	Lokalisation (Couinaud)
1	65	F	Kolorektales Karzinom	2	VI, VIII
2	72	M	Hepatozellulär. Ka. (HCC)	1	VII
3	78	F	Kolorektales Karzinom	1	IVA
4	62	M	Unklarer Primärtumor	2	III, V
5	44	F	Mammakarzinom	3	IVA, IVB, VIII
6	81	M	Kolorektales Karzinom	3	I, IV, VIII
7	55	F	Liposarkom	1	IVA
8	65	M	Kolorektales Karzinom	3	IV, V, VIII
9	68	M	HCC	2	IV, VII
10	67	M	Kolorektales Karzinom	1	IV
11	73	M	HCC	1	VIII
12	78	M	Kolorektales Karzinom	1	VI
13	57	M	Kolorektales Karzinom	4	V, VI, VII, VIII
14	54	F	Kolorektales Karzinom	2	II, IV
15	72	M	HCC	2	VI, VII
16	74	M	HCC	1	VIII
17	70	M	Kolorektales Karzinom	3	IV A, V, VIII
18	53	F	Kolorektales Karzinom	1	VII

CT-gestützte Platzierung der Laserkatheter

Nach Durchführung der Planungs-CT erfolgte die Wahl eines geeigneten Zugangsweges. Die Applikatoren wurden unter computertomographischer Kontrolle (Somatom Plus 4 oder Somatom Plus, beide Siemens, Erlangen, Deutschland) in Lokalanästhesie positioniert. Die Lage der Applikatoren wurde durch selektive Schichten und anschließende Sekundärrekonstruktionen (wahlweise coronar oder sagittal) sowie durch ein seitliches und anterior-posteriore Topogramm dokumentiert. Bei allen Interventionen wurde ein intern wassergekühlter 9F Applikator verwendet (Powerapplikator, Fa. Somatex, Berlin, Deutschland). In Abhängigkeit der Größe der fokalen Leberläsion (n = 34) wurden bis zu vier Applikatoren platziert (Läsionen bis zu 2,5 cm Durchmesser: 1-2 Applikatoren (n=22), Läsionen bis zu 4 cm Durchmesser: 3-4 Applikatoren (n=12)). Im Median betrug der Durchmesser der malignen Läsionen 2,1 cm (0,7 cm – 4,0 cm). In Abhängigkeit der Größe der Läsion erfolgte die Wahl des Applikators unter Planung eines Sicherheitssaumes von 1 cm (3 – 4 cm Applikatorlänge, ggf. Pull-Back- Technik).

LITT unter sonographischer Prozeßbeobachtung

Nach Positionierung der Laserkatheter wurde die Lage der Laserapplikatoren sonographisch kontrolliert und ggf. repositioniert. Die Sonographie wurde mit einem 3.5 MHz- Schallkopf (Sonoline Elegra, Siemens, Erlangen, Deutschland oder EUB 405, Hitachi, Tokio) durchgeführt. Die Laser-Applikation erfolgte nach Einstellung einer repräsentativen Schicht unter kontinuierlicher B-Bild-Sonographie, neun Patienten wurden alternierend im Powerdopplermodus und im B-Modus untersucht.

Die Parameter im Dopplermodus wurden individuell eingestellt. Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) betrug im Powerdopplermodus 4573 Hz, der Wandfilter 50 Hz. Die Eindringtiefe wurde auf die Lokalisation der Metastase optimiert. Die Dezibelzahl wurde vor Beginn der Laserung so gewählt, dass eben noch keine Flußsignale intraläsional detektiert wurden.

Die Auswertung erfolgte durch zwei Radiologen direkt während der Laser-Applikation. Die maximale Ausdehnung lotrecht zum Applikator, vorzugsweise in transversaler Schnittebene, wurde kontinuierlich während der LITT gemessen. Die LITT erfolgte mit bis zu vier Neodymium-YAG-Lasern im synchronen Betrieb (Medilas 5060-5100, Fa. Dornier, Germering, Deutschland). Die applizierte Energie betrug je Applikator 8,3 - 10 W / cm über 15 Minuten unter kontinuierlicher interner Wasserkühlung (Durchflußrate: 60 ml/min).

Prozesssteuerung

Bei guten Sonographiebedingungen (sonographisch abgrenzbarer Tumor, scharf demarkierter Thermoefekt) wurden die Ergebnisse der B-Modus Untersuchung zur Prozesssteuerung berücksichtigt.

Nach der Laserung wurde die Region mittels der kontrastmittelgestützten CT (100 ml Ultravist 370 ®, Schering, Berlin) untersucht, bei Anzeichen für eine inkomplette Ablation erfolgten ggf. unmittelbar anschließend weitere Sitzungen nach Repositionierung.

Nach Beendigung der LITT und Entfernen der Applikatoren wurden in den Stichkanal 10 ml Lokalanästhetikum (Xylonest®) , 10 ml 95%iger Alkohol und 1-2 ml des Fibrinklebers (Tissucol®) injiziert.

Magnetresonanztomographie

Zum Ausschluss lokaler Komplikationen und zur Dokumentation der induzierten Nekrose in drei Ebenen wurde 1-2 Tage post interventionem die MRT an einem Hochfeldtomographen (Magnetom Expert, 1.0 T, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es erfolgte eine T1-gewichtete Gradientenechosequenz (FLASH, TR/TE 105/4.8, Flipwinkel 75°, Atemanhaltetechnik, Schichtdicke 5 mm) und eine T2-gewichtete Turbospinechosequenz (TR/TE 3729/99, Turbofaktor: 4, Schichtdicke 8 mm) in transversaler Orientierung. Nach Applikation des intravenösen Kontrastmittels Gd-DTPA (0.2 ml / kg KG Magnevist®, Schering, Berlin, Deutschland) wurden die T1-gewichteten Sequenzen in drei Ebenen wiederholt. Den Goldstandard für die Ausdehnung der Ablationszone bildeten die T1-w kontrastmittelgestützten FLASH-Aufnahmen.

Statistik

Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Der Vergleich erfolgte zwischen (1.) dem maximalen Durchmesser der sonographisch dokumentierten Läsion lotrecht zu dem Verlauf der Applikatoren und (2.) dem Durchmesser der in der MRT dokumentierten thermisch induzierten Nekrose in gleicher Orientierung.

4.2.2. Ergebnisse

Kontrolle der Applikatoren

Die Lage der Applikatorspitze war im Regelfall sonographisch eindeutig lokalisierbar, in Zweifelsfällen erfolgte durch minimale Bewegung des Applikators die Zuordnung der Spitze. Bei zwei Patienten mit subkapsulär gelegenen Applikatoren wurden während der Intervention Dislokationen um 1.8 cm und um 2.6 cm in der Richtung der Punktion ermittelt, bedingt durch Atemexkursionen der Patienten. Hier erfolgte eine Repositionierung und Fixierung. Nach der Positionierung der Applikatoren in der CT waren 26/34 Läsionen (78%) sonographisch sichtbar, bei 8 Tumoren war die Läsion aufgrund der erschwerten Untersuchungsbedingungen (geringere Atemexkursion aufgrund liegender Applikatoren, Einbringung von Luft durch die Intervention) nicht sicher visualisiert. Hier erfolgte eine Lagekontrolle durch eine wiederholte CT und eine sonographische Prozesskontrolle in der berechneten Region (1.5 cm – 4.5 cm proximal der Katheterspitze) für die Einwirkung der Laserenergie.

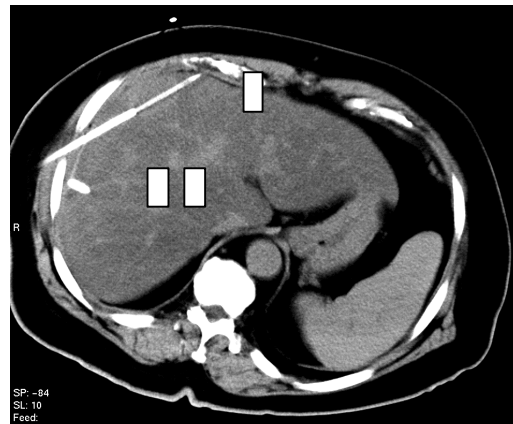
B-Modus

Bei allen Patienten zeigte sich während der LITT ein scharf abgrenzbarer Temperatureffekt mit charakteristischer homogener Hyperechogenität (Abbildung 25).

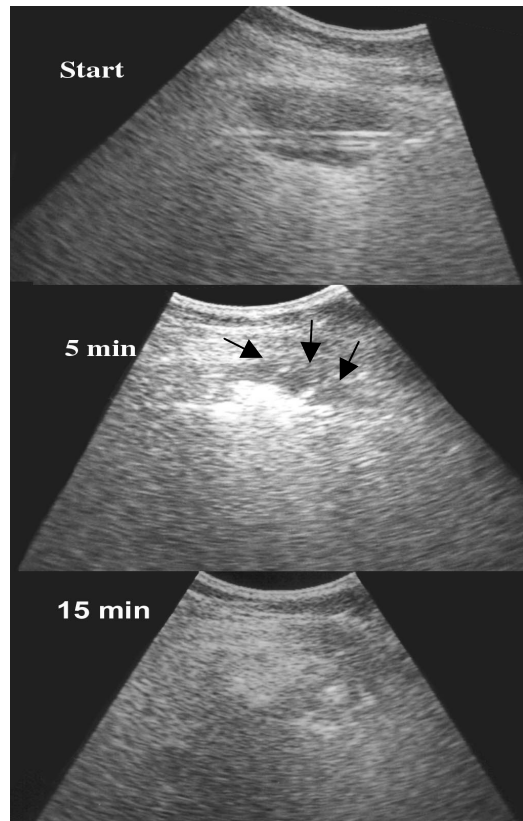
Abbildung 25

Zeitabhängige Entwicklung des thermalen Effektes

a) CT-gestützte Positionierung eines intern gekühlten 9 F Applikators in eine subkapsulär gelegene Filia eines Liposarkoms (Nr I). Für die simultane Behandlung einer weiteren Filia wurde ein weiterer Applikator (II) anguliert eingebracht.



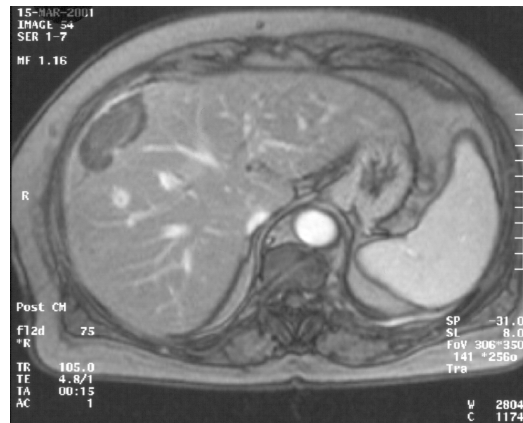
b) Die transversale B-Bild Sonographie zeigte den Applikator in der Metastase positioniert (Start).



5 Minuten nach der kontinuierlichen Applikation von 30 W bestand ein echoarmer Rest (Pfeile).

Nach 15 Minuten erfolgte die Umwandlung der Echogenität (nun hyperechogener Thermoefekt).

c) Die magnetresonanztomographische Erfolgskontrolle nach LITT (T1w FLASH) nach Kontrastmittelapplikation ergibt Zeichen einer vollständigen Ablation der Filia.



Die maximale Ausdehnung wurde im Median nach 6.5 Minuten erreicht (3.3 – 7.8 min). Die maximale transversale Ausdehnung der echoreichen Läsionen betrug im Median 4,5 cm (3,5 – 6,8 cm) (Abbildung 26). Die Hyperechogenität persistierte bis zur Beendigung der LITT.

Problematisch für die komplette Erfassung des Thermoeffektes erwiesen sich die dorsalen Artefakte bei grösseren Läsionen. Trotz Variation der Lage des Schallkopfes wurde die Ausdehnung des Temperatureffektes nach hilär z.T. nicht erfasst. Eine inkomplette Ablation mit einem echoarmen Rest wurde bei 8 Tumoren (24%) nach initialer Applikation detektiert (Abbildung 27), es wurde in gleicher Sitzung eine Lagekorrektur des Applikators und weitere Laserung durchgeführt (Zurückziehen/ Vorschieben des Katheters n = 5, erneute Punktion n = 3).

Zwei mittels kontrastmittelgestützter Kontroll-CT unmittelbar post interventionem erfasste inkomplette Ablationen wurden sonographisch fälschlicherweise nicht erfasst. Hier erfolgte eine Reintervention.

Abbildung 26

Abhängigkeit der Ausdehnung des Thermoeffektes von der Zeitdauer der Lasereinwirkung (Leistung 8.3 W – 10 W) über 15 min.

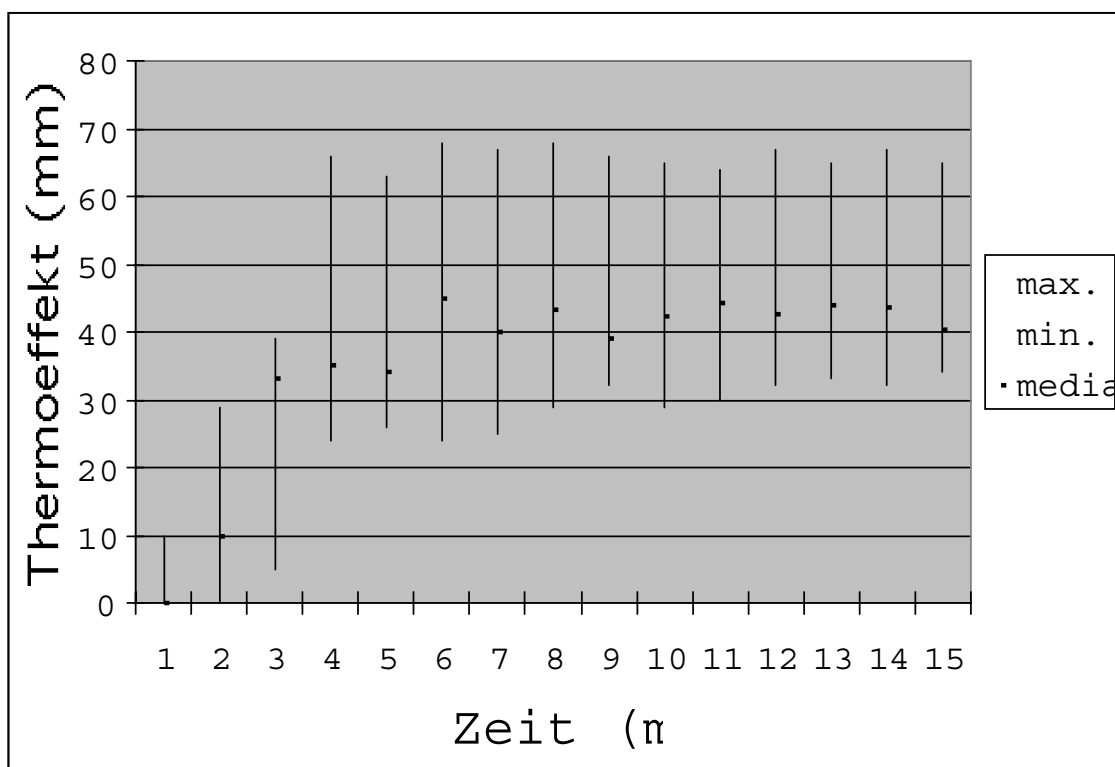
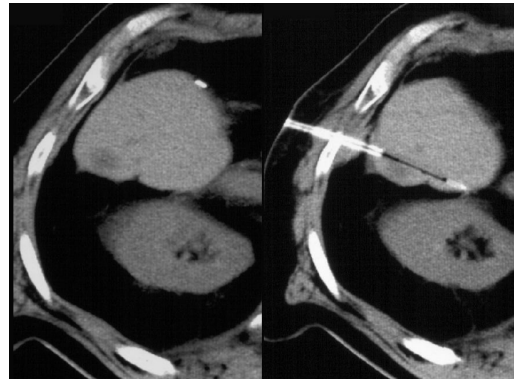


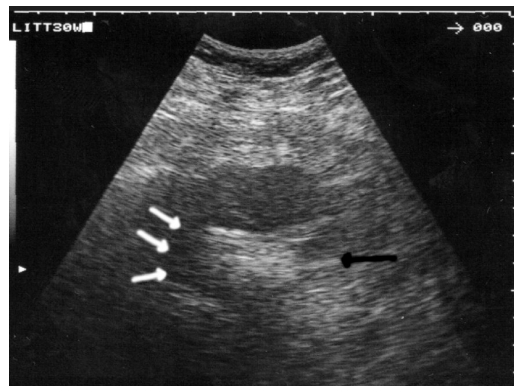
Abbildung 27

Sonographische Dokumentation einer primär inkompletten Ablation nach LITT, nach Korrektur (Pullback-Technik) komplette Ablation.

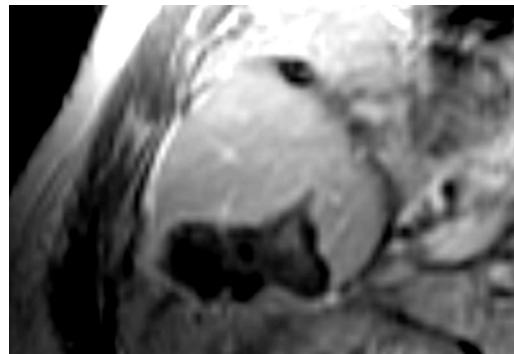
(a) CT-gestützte Einbringung des Katheters bei einer Lebermetastase eines kolorektalen Karzinoms im Segment 6.



(b) Sonographische Prozesskontrolle der LITT (transversale Orientierung, Applikatorspitze: schwarzer Pfeil). Nach erster Laserapplikation (10W / cm, 15 min) besteht ein sichelförmiger echoarmer Rest (weiße Pfeile).



(c) Nach Zurückziehen des Applikators um 2 cm und erneuter LITT komplette Ablation der Metastase, dokumentiert in der Kontroll-MRT (Gd-DTPA-gestützte T1w-Aufnahme) 24 h post interventionem.



Powerdoppler-Modus

Bei 8/9 Patienten, die im B-Modus und im Powerdoppler-Modus untersucht wurden, waren intraläsional während der LITT eindeutige Flußsignale vorhanden (Abbildung 28). Bei einem Patienten (Lokalrezidiv nach chirurgischer Enukleation einer Metastase nach Rektumkarzinom) wurden bei erheblichen Artefakten durch Clips im Randgebiet trotz eines im B-Modus abgrenzbaren Thermoeffektes keine Flußsignale intraläsional beobachtet.

Die Ausdehnung des in der Powerdopplersonographie abgebildeten Areal war stets kleiner als der hyperechogene Thermoeffekt im B-Modus. Der in der Powerdopplersonographie beobachtete Effekt war zeitabhängig und erreichte ein Plateau nach 5 Minuten. Nach dem Ausschalten des Lasers sistierten die Signale mit einer Latenz von wenigen Sekunden.

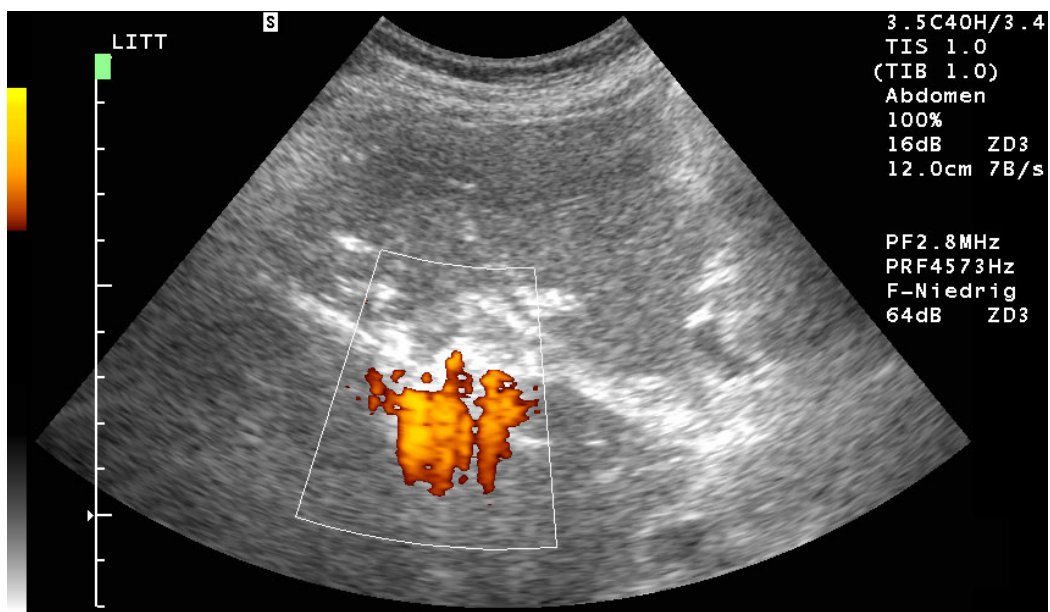
Erfassung von Komplikationen

Unter der LITT trat bei einem Patienten ein subkapsuläres Hämatom (1 cm Breite) auf, das sonographisch erkannt wurde. Ein intrahepatisches Hämatom wurde durch den hyperechogenen Thermoeffekt (4.7 cm Durchmesser) verdeckt und erst anschließend in der unmittelbar folgenden CT und MRT visualisiert.

Abbildung 28



a) B-Bild-Sonographie mit hyperechogenem Thermoeffekt während der LITT (5 Minuten nach kontinuierlicher Applikation von 30 Watt).



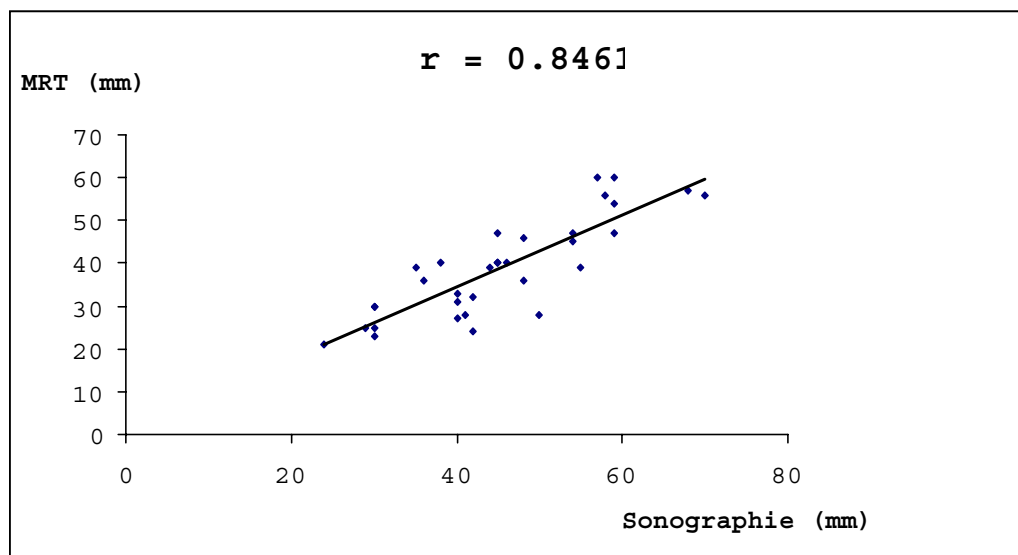
b) Umschriebene Flusssignale in der Powerdopplersonographie, die auf die hyperechogene Zone begrenzt bleiben.

Vergleich sonographischer Thermoeffekt mit der MRT

Der Vergleich der sonographischen Ausdehnung des Thermoeffektes mit dem Ausmaß der Nekrose in der MRT, die in den kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Aufnahmen gemessen wurde, ist auf der Abbildung 29 dargestellt. Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten $r = 0.85$. Der Median der maximalen Ausdehnung des sonographisch dokumentierten Thermoeffektes betrug 4,5 cm und übertraf die Abmessung der tatsächlichen Nekrose in der MRT um 0,5 cm. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0.01$).

Abbildung 29

Lineare Regressionsanalyse zwischen der Ausdehnung des hyperechogenen Thermoeffektes und der Nekrose in den postinterventionellen MRT ($r = 0.85$)



4.2.3. Diskussion

Die Magnetresonanztomographie ist aufgrund der Option der nicht invasiven Thermometrie, der Multiplanarität und der kontrastreichen Abbildung thermisch induzierter Läsionen prinzipiell der Sonographie überlegen bezüglich der Evaluation, der Prozesskontrolle und der Therapiekontrolle bei der Laser-induzierten Thermotheapie. Zur Prozesskontrolle der LITT der Leber ist die MRT bei einer Reihe von Arbeitsgruppen deshalb fest integrierter Bestandteil dieses interstitiellen Therapieverfahrens (42, 46, 154, 174).

Problematisch ist jedoch die MR-gestützte Punktion am geschlossenen Hochfeldtomographen einerseits und die Bildqualität zur Prozesskontrolle an den bisher verfügbaren offenen Tomographen mit niedrigeren Feldstärken (0,2 – 0,5 T) andererseits. Bei klaustrophoben Patienten und Patienten mit Metallimplantaten besteht zudem Bedarf für ein alternatives Vorgehen.

Die sonographische Kontrolle während der LITT mit nicht gekühlten Applikatoren und niedrigen Leistungen (5-10 Watt) wurde bereits tierexperimentell und klinisch angewendet. Als maßgeblich den Thermoeffekt bestimmende Größen werden Siedephänomene (Austritt von Kohlendioxyd-Bläschen) angenommen (95, 98, 116, 117). Kompetitive Studien zwischen der Prozeßkontrolle durch die Sonographie und durch die MRT stehen noch aus. Im Tiermodell zeigten Orth et al. mit den modernen gekühlten und damit leistungsstärkeren Applikatoren, daß während der LITT eine ausgeprägte Hyperechogenität der Koagulationszonen zu beobachten ist (116). Analog zu den Beobachtungen von Orth war der sonographisch detektierte Thermoeffekt auch in dieser Studie signifikant größer als die später vermessene Koagulationszone, so dass eine komplette Änderung der Echogenität der behandelten Läsion nicht gleichbedeutend mit einer vollständigen Ablation war.

Andererseits wurde in 24% der Fälle nicht abladiertes Tumorgewebe visualisiert, so dass eine sofortige Reposition des Applikatorssystems erfolgte (z.B. Pullback Technik) und die Anzahl der zeitaufwendigen und aufgrund der notwendigen Kontrastmittelgabe auch nicht beliebig wiederholbaren CT-Aufnahmen reduziert wurde. Ebenso ist bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.85$ eine Abschätzung der zu erwartenden Ablation schon während der Laserung möglich.

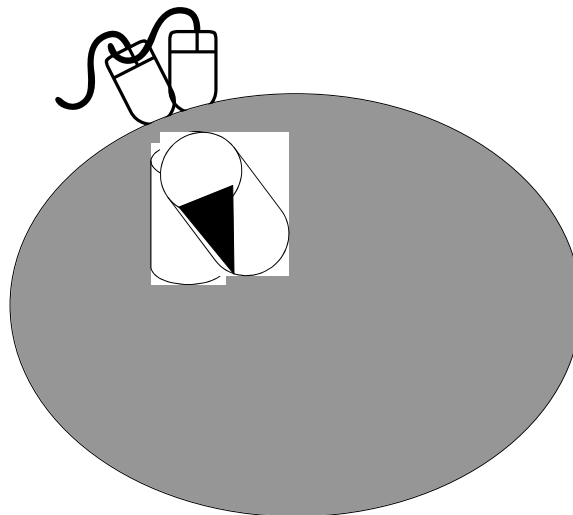
Die Positionierung der Applikatoren unter sonographischer Kontrolle anstelle eines CT- oder MRT-gestützten Vorgehens wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen vorgestellt (46, 95, 116). Von diesen Arbeitsgruppen wurden jedoch nicht gekühlte Niedrigdosis-Applikatoren mit kleinem Durchmesser (< 6 F) verwendet. Die effektiveren wassergekühlten "Power"-Applikatoren sind derzeit auf einen Durchmesser von 9 F limitiert. Von dieser Arbeitsgruppe wurde deshalb eine intrahepatische Lage der Schleuse über mehrere Zentimeter angestrebt zur Vermeidung einer intraabdominellen Blutung oder eines subkapsulären Hämatomes, so dass die intrahepatische Strecke der Katheter relativ lang ist. Für die übersichtliche Darstellung des gesamten Verlaufes einer oder mehrerer Katheter erwies sich die Sonographie als nicht geeignet (154).

Nachteilig für die sonographisch gestützte Positionierung der Applikatoren ist ebenfalls, dass aufgrund der durch die Intervention eingebrachten Luft und der Überlagerung bereits intrahepatisch platzierten Applikatoren die Leberläsionen bei 22% der Interventionen nicht mehr erkennbar waren. Hingegen gelang mittels der Sonographie nach CT-gestützter Positionierung regelmäßig eine Identifizierung der bereits positionierten Applikatorspitzen. Unidirektionale Dislokationen bereits positionierter Applikatoren wurden erfaßt und waren sonographisch korrigierbar.

Limitationen für die sonographische Prozesskontrolle bestehen somit vor allem durch die nicht komplette Erfassung der zentralen/ hilären Tumoranteile im Verlauf der LITT (Abbildung 30) sowie durch die regelmäßig die tatsächlich induzierte Nekrose übertreffenden echoreichen Thermoeffekte, die eine komplette Ablation fälschlicherweise suggerieren (92, 93). Letzteres Phänomen könnte durch über die Ablationsgrenze in das vitale Gewebe transportierte Gasbläschen erklärt werden.

Abbildung 30

Schema zur sonographischen Prozesskontrolle



Trotz Variation der Position des Schallkopfes ist der dem Zentrum / dem Leberhilus zugewandte Anteil der Läsion nicht vollständig einsehbar.

Die ersten Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Dopplersonographie im Gegensatz zur B-Bild-Sonographie möglicherweise geeignet sein könnte, eine reale Abbildung der Zone mit vollständiger Tumorablation zu ermöglichen. Während die kontrastmittelgestützte Dopplersonographie diesbezüglich in einer ersten tierexperimentellen Studie für die Radiofrequenzablation von Lebergewebe bereits untersucht wurde (89), liegen keine publizierten systematischen Erhebungen über die dopplersonographische Prozesskontrolle der LITT mit Hochleistungsapplikatoren („Power“-Applikatoren) vor.

Bei Verwendung der intern gekühlten „Power“-Applikatoren werden bei der LITT Temperaturen bis zu 90 Grad Celsius erreicht. Die Einstellung der sonographischen Parameter in dieser Studie war so gewählt, dass die messbaren Dopplersignale vor allem bedingt sind durch Siedeeffekte (Bewegungssignale aufgrund der Gasentwicklung). Hierfür spricht die Persistenz der messbaren Dopplersignale über die Zeitdauer von über 15 Minuten und die Koinzidenz zwischen dem Sistieren der Flusssignale nach Abbruch der Laseranwendung bei Persistenz der Hyperechogenität im B-Modus.

Eine quantitative Bestimmung der Signale im Powerdoppler-Modus wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, da die Begrenzung des Thermoeffektes im Gegensatz zur B-Bild-Sonographie stark abhängig war von der subjektiv gewählten Parametereinstellung. Weitere Studien, ggf. unter Einbeziehung neuerer Signalverstärker sind notwendig, um zu ermitteln, ob die Powerdopplersonographie unter standardisierten Bedingungen eine suffiziente Vorhersage der Größe der induzierten Nekrose ermöglichen kann.

Zusammenfassend bestehen derzeit für den Einsatz der Sonographie als alleinige Methode zur Positionierung und Prozessüberwachung der LITT mittels Multiapplikatortechnik erhebliche Limitationen.

Während die CT zur Platzierung der Applikatoren der Sonographie überlegen ist, hat sich die MRT zur Prozesskontrolle der LITT und der Option der unmittelbar postinterventionellen Erfolgskontrolle insbesondere bei Verwendung der Multiapplikatortechnik bewährt (62, 169, 173). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass für Patienten, bei denen eine MR-Prozesskontrolle nicht möglich ist, die additive sonographische Prozessbeobachtung nach CT-gestützter Platzierung der Applikatoren von klinischem Nutzen ist.

5. MRT-Erfolgskontrolle mit neuen Kontrastmitteln

Ziel dieses Teilprojektes war es, zunächst im Rahmen von tierexperimentellen Vorversuchen verschiedene MRT-Kontrastmittel und unterschiedliche MRT-Techniken für eine optimale Erfolgskontrolle nach LITT zu evaluieren. Anschließend wurde die Untersuchungsmethode klinisch erprobt.

5.1. Material und Methoden

5.1.1. Tierexperimentelle Vorversuche

Im Rahmen der Vorversuche wurden folgende Fragestellungen erörtert:

- Histopathologische Korrelation nativer und früher kontrastmittelgestützter MRT bei thermisch induzierten Nekrosen der Leber.
- Evaluation eines geeigneten Kontrastmittels zur positiven Kontrastierung thermisch induzierter Nekrosen.

5.1.1.1. Vorversuch 1: Histopathologische Korrelation

Ziel: Histopathologische Verifizierung kontrastmittelgestützter T1-w und T2-w Aufnahmen frischer thermisch induzierter Nekrosen im Tierversuch.

Methode: Bei fünf weiblichen Hausschweinen (Körpergewicht: 30.2 ± 4.5 kg) wurden mittels LITT Nekrosen im Lebergewebe induziert. Die Interventionen und Untersuchungen wurden in Vollnarkose unter Anwesenheit eines Tierarztes durchgeführt.

Nach Intubation und bei adäquater Anästhesie wurden die Laserapplikatoren perkutan unter computertomographischer Kontrolle in die Leber eingebracht (Somatom plus; Siemens, Erlangen, Deutschland).

Nach Umlagern der Versuchstiere in den MR Tomographen (Magnetom SP 63; Siemens, Erlangen, Deutschland) erfolgte die LITT mit dem Nd:YAG Laser (Medilas Fibertom 5100, Dornier Med Tech, Wessling, D.) unter kontinuierlicher Prozesskontrolle mit der thermosensitiven Gradientenechosequenz (thermoFLASH, TR/TE: 102/8, Flipwinkel: 70°, Schichtdicke: 5 mm, Akquisitionszeit: 17 Sekunden).

Die Laserstrahlen wurden kontinuierlich über 20 Minuten appliziert. Insgesamt wurden sieben Läsionen bei unterschiedlichen Wattzahlen induziert (4.8 W, 5 W, 6 W, 8 W, 15 W, 20 W, 25 W). Bei zwei Versuchstieren mit jeweils zwei intrahepatisch platzierten Applikatoren erfolgte eine simultane Laserung.

Direkt im Anschluß an die Laserung erfolgten Kontroll-MRT mit üblichen T1-gewichteten Gradientenechosequenzen in transversaler Orientierung (FLASH, TR/TE= 105/4.8 ,Flipwinkel 75°, eine Akquisition, Schichtdicke: 5-8 mm, Matrix: 192 - 220 x 256, FOV: 200 – 350 mm²) und T2-gewichteten Spinechosequenzen (TR/TE=2000/90, eine Akquisition, Schichtdicke: 7 – 8 mm, Matrix: 192 x 256, FOV: 350 – 400 mm²). Zusätzlich wurden FLASH-Aufnahmen parallel und lotrecht zur Richtung des Applikators akquiriert. Um eine Untersuchung in Atemanhaltetechnik zu simulieren, wurde der Respirator während der Durchführung der FLASH-Sequenzen angehalten. Nach der intravenösen Bolusinjektion von 0.1 - 0.3 mmol /kg eines Gadolinium-haltigen extrazellulären Kontrastmittels (Gd-DPTA (Magnevist®) bzw. Gadovist® 1molar, Schering, Berlin, Deutschland) wurden die T1-w Sequenzen wiederholt.

Weitere Kontroll-MRT, jeweils in erneuter Vollnarkose, erfolgten 6 – 18 h nach LITT bei 2 Tieren mit 4 Läsionen; bei drei Tieren (je eine Läsion) wurde 7 Tage nach der Intervention eine MRT durchgeführt.

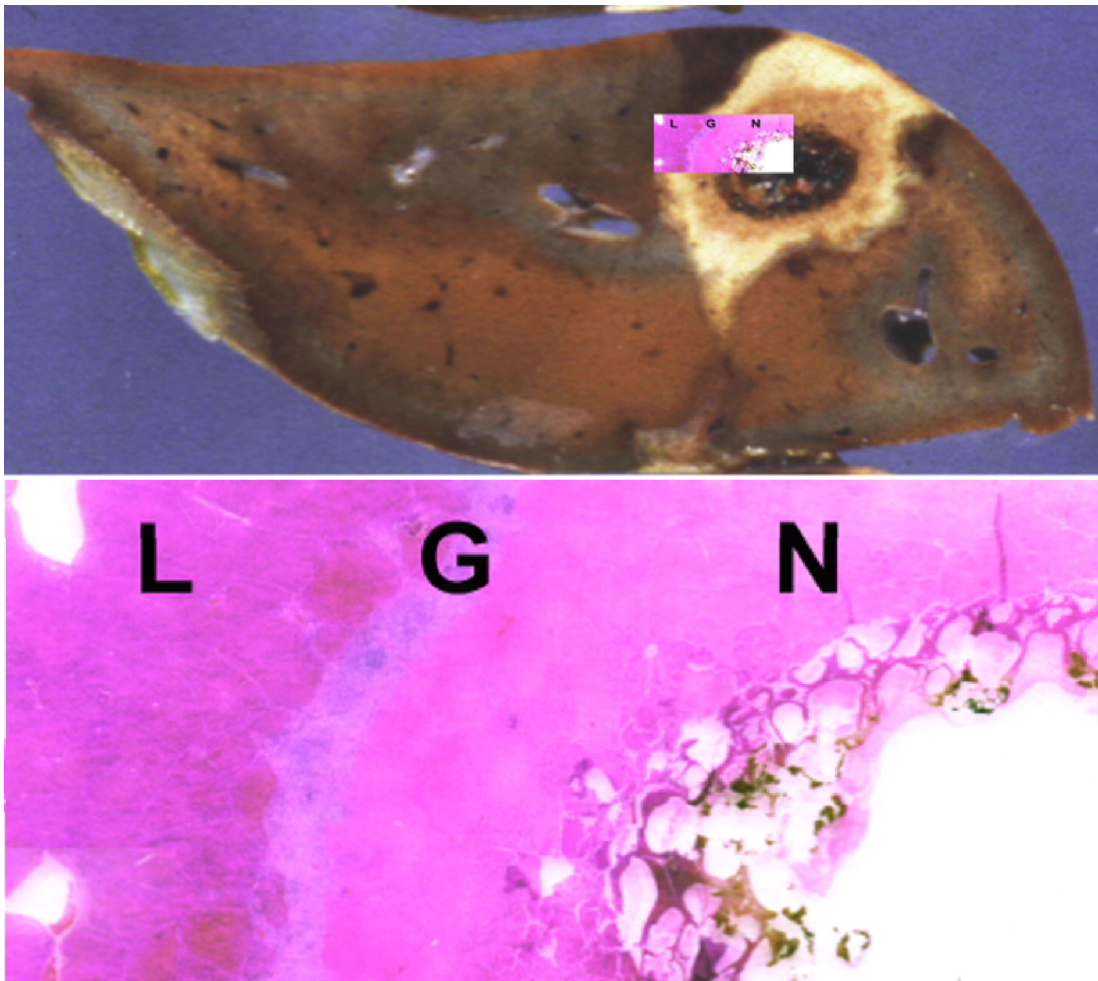
Unmittelbar im Anschluß an die letzte MRT erfolgte die tierschutzgerechte Tötung der Versuchstiere mittels einer intravenösen Überdosis von Pentobarbital. Bei der anschließenden Sektion wurde der maximale Durchmesser lotrecht zur Richtung des Applikators der visuell erkennbaren thermisch induzierten Nekrose bestimmt.

Ergebnisse: Der Durchmesser der thermisch induzierten Nekrosen variierte in Abhängigkeit von der applizierten Energie zwischen 1.5 cm und 3.9 cm. Die mikroskopischen Präparate zeigten einen uniformen, zielscheibenförmigen Aufbau der induzierten Nekrosezonen. Die Grenzen zwischen Nekrose, Granulationsgewebe und normalem Leberparenchym waren scharf abgrenzbar (Abbildung 31)

Die Breite des Areales mit Granulationsgewebes variierte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Tötung der Versuchstiere nach LITT. 24 Stunden nach LITT betrug die maximale Breite des Granulationsgewebes 3 mm, mikroskopisch waren wenige Makrophagen und vereinzelt Lymphozyten zwischen der Nekrose und dem Leberparenchym erkennbar (4 Läsionen). Der Granulationssaum der Tiere, die 7 Tage nach LITT getötet wurden, enthielt Granulozyten, Lymphozyten, Kapillaren und Fibroblasten (3 Läsionen). Die Breite des Saumes betrug 3 – 6 mm. Die Zentren der Laser-induzierten Nekrosen waren hypointens oder isointens in den T2-w Aufnahmen im Vergleich mit dem normalen Lebergewebe (Abbildung 32). Ein das Granulationsgewebe repräsentierender hyperintenser Rand war gut sichtbar bei den nach 7 Tagen getöteten Tieren, nach 24 h war der Rand hingegen nicht oder nur angedeutet erkennbar (Tabelle 6). Der mittlere Durchmesser der Läsionen in den T2-w Aufnahmen war signifikant größer als die dargestellten Läsionen in den T1-gewichteten Aufnahmen nach Bolusinjektion von Gadobutrol (0.4 ± 0.2 cm, $p < 0.05$).

Abbildung 31

In vivo Experiment: Nekrose 7 Tage nach LITT einer Schweineleber

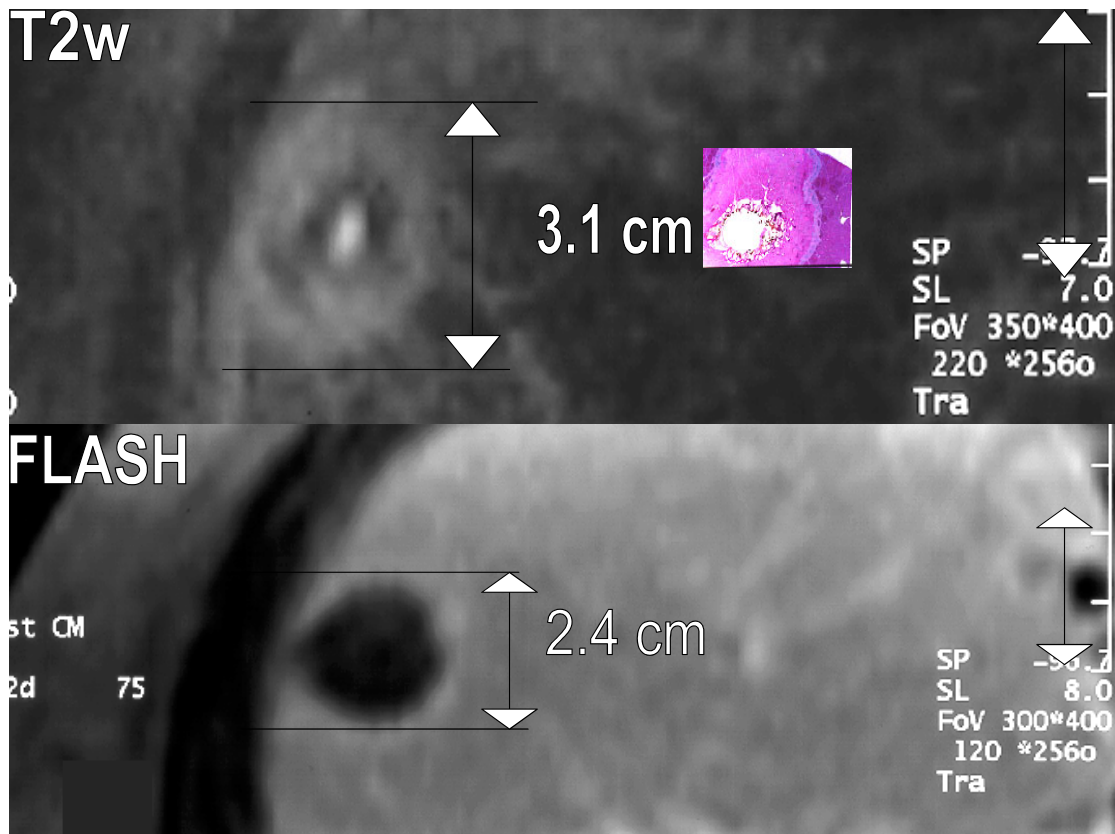


Oben: Das Makropräparat zeigt nach Fixierung in Formalin eine bräunliche Nekrosezone umgeben von einem hellen bizarr konfigurierten Areal mit durch Gefäßthrombosen induzierter Leberverfettung und Infarzierungen. (Fotomontage der Histologie in die Abbildung).

Unten: Die Hematoxylin-Eosin Färbung (Vergrößerung 10: 1) zeigt einen typischen Zielscheiben-förmigen Aufbau mit normalem Lebergewebe (L), einem schmalen Rand mit Granulationsgewebe (G) und zentraler Nekrose (N).

Abbildung 32

MRT und histopathologische Korrelation der induzierten Nekrose in einer Schweineleber 7 Tage nach LITT (*in vivo* Experiment). Schnittführung lotrecht zum Applikatorverlauf.



Oben: Die T2-w Aufnahmen zeigen einen hyperintensiven Rand der Läsion aufgrund einer höheren Konzentration wassergebundener Protonen in der Zone mit Granulationsgewebe und Begleitödem. Fotomontage der Histologie in die Abbildung. Unten: Auf der kontrastmittelgestützten T1-w Aufnahme (FLASH) 60 Sekunden p.i. ist die Läsion hypointens und kleiner (3,1 cm vs. 2,4 cm).

Tabelle 6

Vergleich der MRT mit den histopathologischen Befunden bei thermisch induzierten Nekrosen nach LITT im Tierexperiment.

Läsion	Leistung (W)	Tag nach LITT	Durchmesser der thermisch induzierten Läsionen (cm)					Durchmesser des Randes (cm)	
			T2w	T1w post KM	Patho.*	Differenz T2w - T1w post KM	Differenz T1w post KM – Patho.	T2w	Breite des Granulations-saums*
1	4.8	1	1.8	1.3	1.6	0.5	-0.3	kein Rand	0.2
2	5	1	2.5	2.1	2.1	0.4	0.0	angedeutet	0.2
3	6	1	1.7	1.7	2.2	0.0	-0.5	kein Rand	0.3
4	8	1	2.9	2.7	2.6	0.2	+0.1	0.3	0.2
5	15	7	2.7	2.0	2.2	0.7	-0.2	0.7	0.6
6	20	7	3.1	2.4	2.6	0.7	-0.2	0.8	0.4
7	25	7	4.7	4.6	3.9	0.1	+0.7	0.5	0.2
Mittelwert ± SD			2.8± 0.4	2.4± 0.3	2.5 ± 0.3	0.4± 0.2	-0.1± 0.4	0.5± 0.2	0.3± 0.1

* Die Abweichung der histopathologischen Werte und der MRT-Messung erklärt sich u.a. durch Abweichung der Orientierungen, Gewebeschrumpfung und Deformation der Leber.

Die thermisch induzierten Nekrosen waren auf den nativen T1-w Aufnahmen nicht oder unzureichend kontrastiert, hingegen durchgehend hypointens auf den frühen kontrastmittelgestützten Aufnahmen. Das Granulationsgewebe und das anliegende Lebergewebe zeigte hier eine höhere Signalintensität als entfernter lokalisiertes Lebergewebe. Diese hyperintense Zone war nach zentripetal hin scharf von der hypointensen Nekrosezone abgegrenzt, die zentrifugale Begrenzung zu entfernten Leberarealen war bizarr konfiguriert. Die Breite des hyperintensiven Saumes aus Granulationsgewebe und anliegendem Lebergewebe war variabel (0.2 – 3 cm). Bei der histopathologischen Untersuchung der Präparate zeigten sich partielle Thrombosen kleinerer Gefäße, z.T. bis zu 30 mm von der Nekrosezone entfernt gelegen, Infarktareale und Areale mit fokaler Steatosis.

Fazit: Im Tierversuch stellen sich thermisch induzierte Läsionen der Leber histologisch 1 – 7 Tage nach LITT histologisch schießscheibenartig dar mit zentraler Nekrose und einem variabel breiten Saum mit Granulationsgewebe.

Hypothese: Morphologisches Korrelat der Läsionen auf den T2-w Aufnahmen bilden Nekrose und Granulationsgewebe, während hypointense Läsionen auf den kontrastmittelgestützten Aufnahmen die tatsächliche Devitalisierung ohne Granulationssaum exakter darstellen.

5.1.1.2. Vorversuch 2: Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP)

Ziel: Orientierende Untersuchung des Potenzials von **Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP)** *in vivo* zur positiven Kontrastierung der Nekrosen im Lebergewebe des Hausschweines.

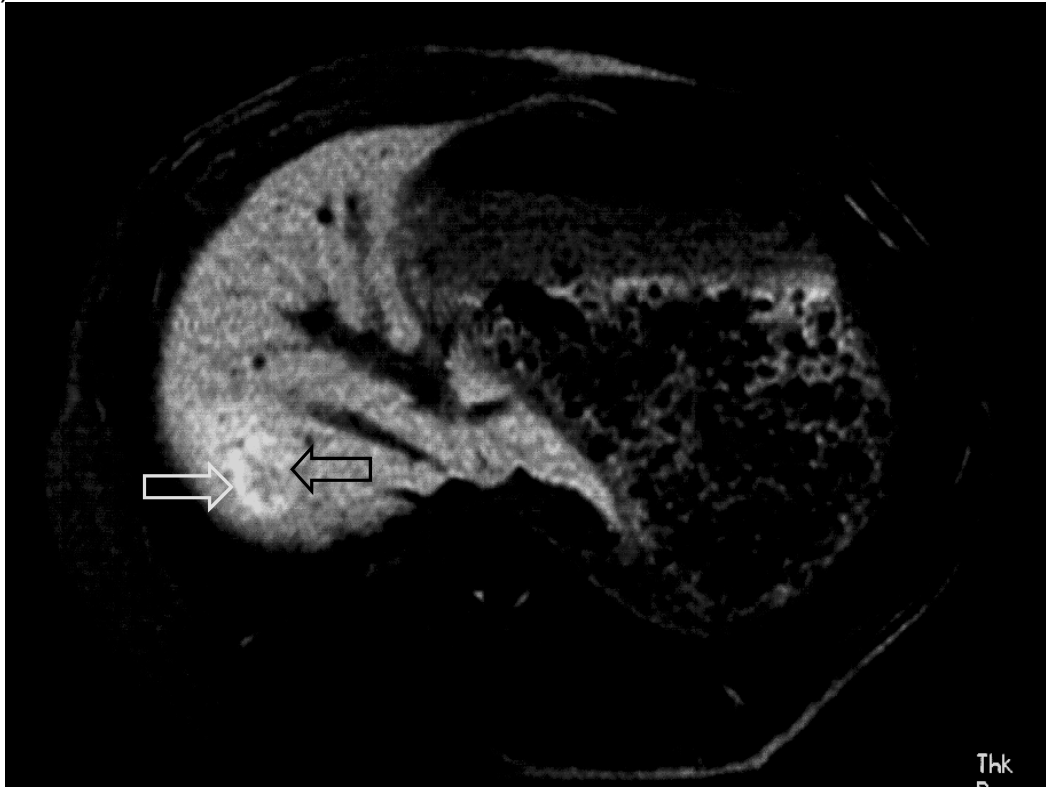
Methode: Bei einem Versuchstier (weibliches Läuferschwein, 25, 6 kg) wurde die thermische Induktion einer $2.8 \times 2.5 \times 3.3 \text{ cm}^3$ messenden Nekrose mittels LITT (15 Watt über 20 min) in der Leber durchgeführt. Die postinterventionelle Bildgebung erfolgte mit den oben angegebenen Sequenzen (FLASH, T2-w SE und T1-w SE) vor und nach i.v. Administration von 0.05 mmol/ kg Gadoporphyrin (Schering, Forschungslabore). Achtzehn Stunden nach der Injektion wurde die MRT wiederholt.

Ergebnis: Abbildung 33 zeigt die FLASH-Aufnahme 18 Stunden post injectionem mit einer hyperintensiven thermisch induzierten Läsion.

Abbildung 33

FrISChe Laser-induzierte Nekrose in der Leber nach Administration von Gadolinium-Mesoporphyrin (in vivo Tierexperiment).

a)



b)



- Oben: Positive Kontrastierung der induzierten Nekrose (weißer Pfeil) zum gesunden Lebergewebe 18 Stunden p.i. auf T1-w Aufnahmen (transversale FLASH). Die Läsion ist angedeutet zielscheibenartig, im Zentrum und am medialen Rand besteht ein weniger ausgeprägtes Enhancement (schwarzer Pfeil).
 - Links: Die Fotografie des Präparates zeigt eine thermisch induzierte Läsion mit einer zentral hellbraunen Koagulationszone und peripher rötlicher, offenbar perfundierter Areale.
-

Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) zwischen Läsion und Leber wurde in allen Schichten bestimmt und wie folgt berechnet: $CNR = (SI_{Läsion} - SI_{Leber})/SI_{Rauschen}$. Das CNR betrug 4.0 ± 0.9 für den hyperintensiven Rand und 2.4 ± 1.2 für die gesamte Läsion.

Fazit: Mit einer Konzentration von 0.05 mmol/kg eines Metalloporphyrin (Gadolinium-Mesoporphyrin) wurde eine positive Kontrastierung der frischen thermisch induzierten Nekrose im Dosisbereich einer eventuellen klinischen Zulassung erreicht.

5.1.1.3. Vorversuch 3: Hochdosiertes Gadobutrol (Gadovist®)

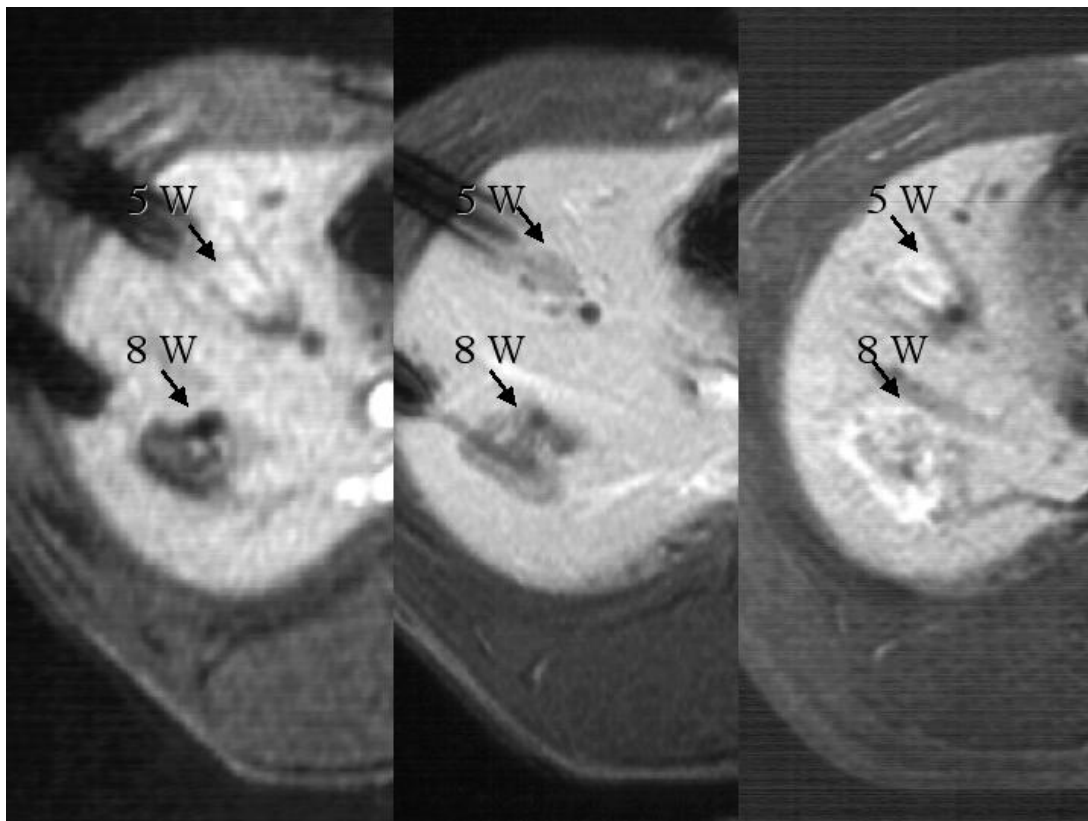
Ziel: Evaluation eines hochdosierten extrazellulären Kontrastmittels für die positive Kontrastierung thermisch induzierter Nekrosen.

Methode: Bei zwei Versuchstieren aus der obigen Versuchsgruppe mit insgesamt drei thermisch induzierten Leberläsionen erfolgte nach LITT mit 5 - 20 Watt direkt postinterventionell die Bolusinjektion von 0.3 mmol /kg Gadobutrol (Gadovist® 1molar). Die MRT des Oberbauches wurde in der im Vorversuch 1 angegebenen Art und Weise (FLASH, T2-w SE) durchgeführt. Anschließend wurden die Tiere extubiert. 6 bzw. 18 Stunden später erfolgte die Reintubation und eine Wiederholung der MRT. Die Berechnung des CNR erfolgte gemäß der Formel: $CNR = (SI_{Läsion} - SI_{Leber})/SI_{Rauschen}$.

Ergebnis: Die Kontroll-Aufnahmen 6 – 18 h nach Bolusinjektion des Kontrastmittels Gadobutrol (T1-w Spätaufnahmen) zeigten jeweils hyperintense thermisch induzierte Läsionen im Vergleich mit dem umliegenden und entfernter gelegenen Lebergewebe. Der maximale Durchmesser der Läsionen war identisch mit dem Wert der frühen T1-w Bildgebung ($0.0 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$) (Abbildung 34).

Abbildung 34

MRT in transversaler Orientierung (T1-w) während simultaner LITT einer Leber *in vivo* im Tierexperiment (Schwein) sowie postinterventionelle Gadobutrol-gestützte Aufnahmen (5 min und 6 h p.i.).



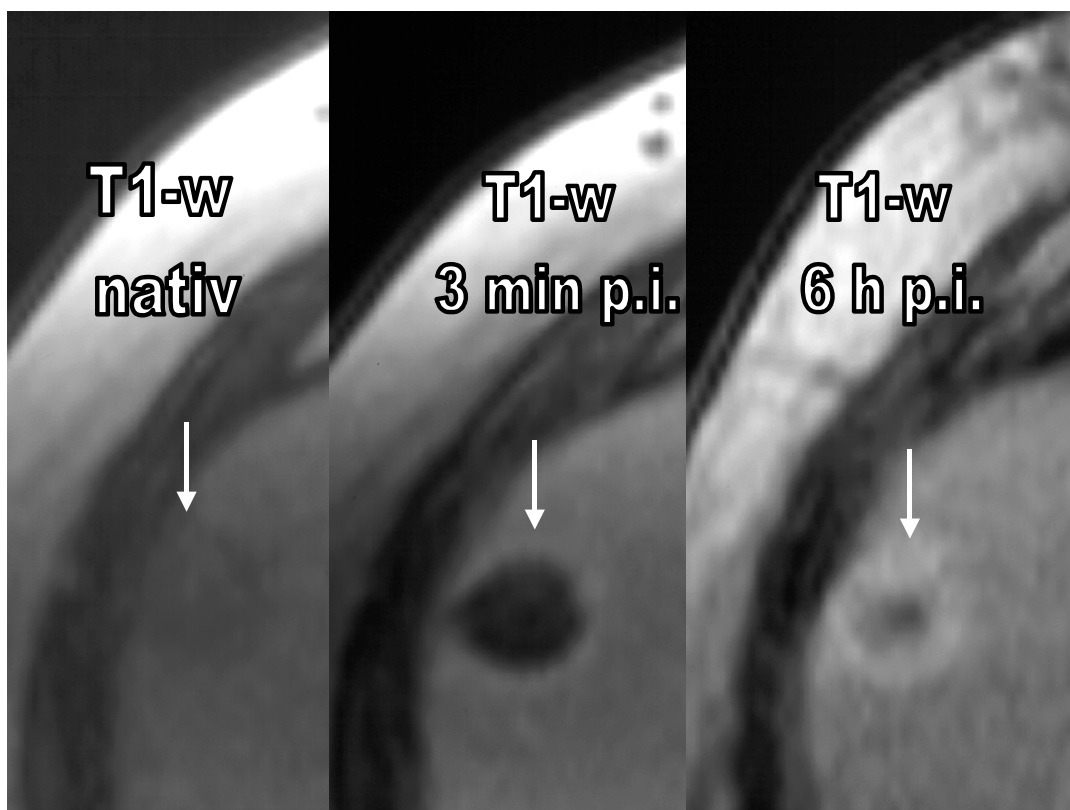
Links: Während der LITT zeigt sich angedeutet ein Thermoeffekt auf den thermoFLASH Aufnahmen bei 5 W (ventraler Applikator) und eine deutliche Signalreduktion bei 8 W (dorsaler Applikator). Mitte: Unmittelbar nach Bolusinjektion von Gadobutrol stellen sich die induzierten Läsionen hypointens in den T1-w Aufnahmen (FLASH) dar, während sie auf den Spätaufnahmen (18 h p.i.) hyperintens sind (rechts).

Auf den Spätaufnahmen war die Läsion, die mittels niedriger Leistung induziert wurden (5 W), homogen. Im Gegensatz dazu imponierten die Nekrosen nach Applikation von 8 -20 W zielscheibenartig mit isointensem Zentrum und hyperintensem Rand (Abbildung 35).

Die CNR der Läsionen betrugen für die FLASH Aufnahmen 6.4 ± 1.2 im Randbereich und $4,3 \pm 2,0$ für die gesamte Läsion (T1-w SE(Rand): 7.0 ± 1.9 ; T1-w SE (gesamte Läsion): 4.8 ± 2.5 ; T2-w SE (Rand): 3.9 ± 2.5 ; T2-w SE (gesamte Läsion): 2.1 ± 2.0).

Abbildung 35

T1-w Aufnahmen (FLASH) der Leber nach LITT mit 20 W.



In den nativen Aufnahmen (rechts) ist die Läsion nur angedeutet erkennbar. Homogen hypointense Läsion 3 min. nach Gadobutrol (Mitte). Zielscheibenartige positive Kontrastierung des Randes in den Spätaufnahmen 6 h p.i. bei residualem Enhancement der Leber (links).

Fazit: Die Injektion einer Dosierung von 0.3 mmol/ kg des extrazellulären Kontrastmittels Gadobutrol führte zu einem adäquaten positiven Kontrast zwischen thermisch induzierter Nekrose und Leber auf Spätaufnahmen 6 h und 18 h post applicationem.

5.1.1.4. Vorversuch 4: Gadobutrol und Ferucarbotran (Resovist®)

Ziel: Zusätzliche Anhebung des Kontrastes nach Gadobutrol zwischen Lebergewebe und Nekrose durch Ferucarbotran (Resovist®, Schering, Berlin, Deutschland). Ausschluß einer meßbaren Anreicherung von Ferucarbotran in der Nekrose.

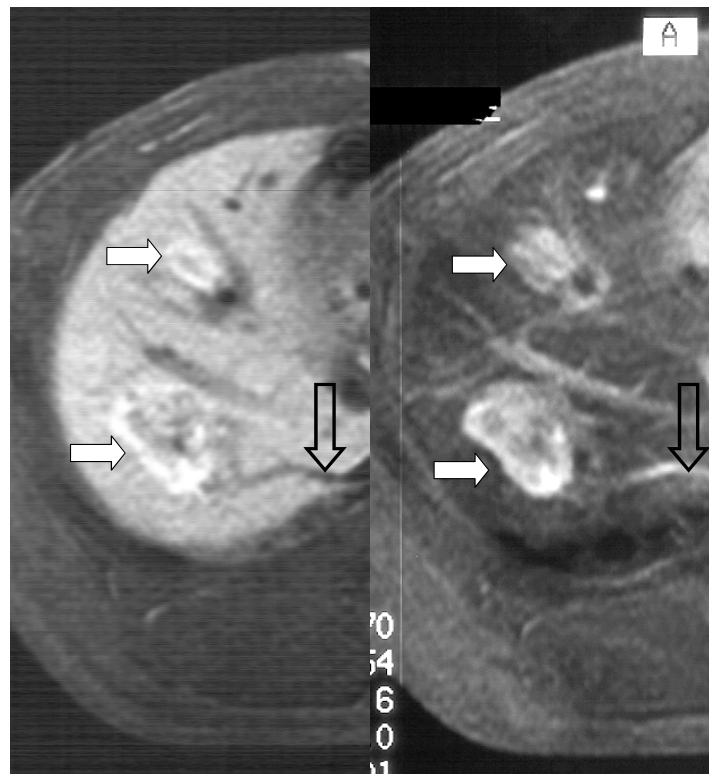
Methode: Bei einem Tier (weibliches Läuferschwein) erfolgte nach der Induktion zweier Läsionen in der Leber (5 W/ 8W) zusätzlich nach LITT und postinterventioneller Applikation von 0.3 mmol/kg Gadobutrol 18 Stunden später die i.v. Injektion von Ferucarbotran (10µmol Fe/ kg). T1-w SE, FLASH und T2-w SE Aufnahmen wurden in der in den vorherigen Versuchen angegebenen Art und Weise vor der Gabe von Ferucarbotran und 60 Minuten post injectionem gemessen. Als Referenzgewebe für die Untersuchung einer möglichen Aufnahme der thermisch induzierten Läsion der Eisenpartikel diente die Rückenmuskulatur.

Ergebnis: Durch die Administration des eisenhaltigen Kontrastmittels erfolgte eine Reduktion der Signalintensität auf T1- und T2-gewichteten Aufnahmen der gesunden Leber. Hingegen erfolgte keine meßbare Aufnahme von Ferucarbotran in den induzierten Läsionen (Abbildung 36). Der erzielte Kontrast zwischen thermisch induzierter Läsion und Leberparenchym wurde durch die kombinierte Gabe von Gadobutrol und Ferucarbotran gegenüber der alleinigen Gabe von Gadobutrol verbessert. Dies war sowohl auf den T1-w als auch T2-w Aufnahmen der Fall (T1-w SE(Rand): 12.3 ± 2.9 ; T1-w SE (gesamte Läsion): 6.8 ± 2.7 ; FLASH (Rand): 11.5 ± 4.0 ; FLASH (gesamte Läsion): 5.9 ± 2.8 , T2-w SE (Rand): 4.9 ± 2.0 ; T2-w SE (gesamte Läsion): 3.1 ± 1.8).

Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine Ferucarbotran-Aufnahme der thermisch induzierten Läsion sowohl im Zentrum als auch im Randbereich (CNR zwischen Läsion und Rückenmuskulatur: T1w-SE (Rand): 8.4 ± 1.6 vor Ferucarbotran, 8.9 ± 2.9 nach Ferucarbotran).

Abbildung 36

Zusätzliche Kontrastanhebung zweier thermisch induzierter Nekrosen der Leber (durch weiße Pfeile markiert) durch Resovist.



Transversale T1-w Sequenz (FLASH) vor (links) und 60 min. nach (rechts) Ferucarbotran: Die Abbildung links zeigt die bereits durch eine vorangegangene i.v. Administration von hochdosiertem Gadobutrol (s. Vorversuch 2.2.) positiv kontrastierten Nekrosen. Nach zusätzlicher Gabe von Ferucarbotran besteht eine Verbesserung des Kontrastes aufgrund der physiologischen Speicherung des Kontrastmittels in der Leber bei Aussparung der LITT-Nekrose. Der schwarze Pfeil zeigt eine Lebervene als repräsentatives Gefäß für die paradoxe Wirkung von Ferucarbotran in Blutgefäßen (dort SI Anstieg). In den Nekrosen ergab sich analog zu den Referenzgeweben (z. B. Fettgewebe der Bauchhaut) keine Aufnahme der Eisenpartikel.

Fazit: Die zusätzliche Administration von Ferucarbotran nach bereits erfolgter positiver Kontrastierung der Nekrose durch Gadobutrol führt zu einer weiteren Anhebung des Kontrasts zwischen Leber und Nekrose. Es erfolgt eine meßbare Aufnahme von Ferucarbotran im Zentrum und im Randbereich der thermisch induzierten Nekrose.

5.1.2. Klinische Evaluation von Gadobutrol

Patienten

Die in den tierexperimentell erprobten Ergebnisse für die Visualisierung thermisch induzierter Nekrosen aus den Vorversuchen wurden bei Patienten mit Lebertumoren evaluiert. Für die Patientenstudie wurde ein positives Votum der lokalen Ethikkommission eingeholt. Insgesamt wurden zwölf Patienten (45 Jahre – 81 Jahre, mittleres Alter: 63 Jahre) mit primären oder sekundären malignen Lebertumoren untersucht (Tabelle 7). Bei allen Patienten lag eine ausschließlich hepatische Manifestation der Grunderkrankung vor. Die Indikation zur LITT wurde nach einem interdisziplinären Konsil unter Beteiligung des chirurgischen Onkologen und des onkologischen Internisten gestellt.

Tabelle 7: Patientendaten

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Ge- schlecht	Diagnose	Anzahl der Läsionen
1	65	F	Kolorektales Karzinom	2
2	62	M	Hepatozelluläres Karzinom	1
3	55	M	Hepatozelluläres Karzinom	1
4	62	M	Carc. of unknown primary	2
5	74	F	Kolorektales Karzinom	1
6	81	M	Kolorektales Karzinom	2
7	55	M	Kolorektales Karzinom	3
8	53	F	Kolorektales Karzinom	1
9	58	F	Kolorektales Karzinom	2
10	72	M	Hepatozelluläres Karzinom	1
11	45	M	Kolorektales Karzinom	1
12	64	M	Hepatozelluläres Karzinom	1

Die LITT wurde nach CT-gestützter Positionierung von 1 – 4 intern wassergekühlten 9 F Applikatoren (Somatom plus bzw. Somatom 4 plus, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Nach Positionierung erfolgte die MRT-gestützte (alternativ sonographisch gestützte) Laserablation der Läsionen mittels 8.3 – 10 Watt / cm über 15 Minuten. Bei mehreren positionierten Kathetern wurde ein simultaner Laserbetrieb mit bis zu vier Nd-YAG-Lasern durchgeführt.

Magnetresonanztomographie

Die postinterventionelle MRT erfolgte 1-5 Tage nach LITT an einem 1.0 T Tomographen (Magnetom Expert, Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung der Oberbauchspule. Es wurden transversale T1-w Spinechosequenzen (TR/TE: 442/14, zwei Akquisitionen, Schichtdicke: 5 mm, Matrix: 256 x 256), T1-w Gradientenechosequenzen (FLASH-Sequenz, TR/TE: 105/4.8, eine Akquisition, Flipwinkel 75°, Matrix: 256 x 256, Atemanhaltetechnik) und fettsupprimierende T2-w turbo-Spinechosequenzen (TR/TE: 3729/99, eine Akquisition, Schichtdicke: 8 mm, Turbofaktor: 4, Matrix: 192 x 256) durchgeführt. Zusätzliche FLASH-Sequenzen wurden lotrecht und parallel zum Verlauf der Applikatoren durchgeführt. Nach Bolusinjektion von 0.3 ml /kg Gadobutrol (Gadovist® 1molar, Schering, Berlin, Deutschland) wurden die FLASH-Aufnahmen 1 min. (alle Pat.), 3 min. (alle Pat.), 10 min. (alle Pat.), 1 h (5 Pat.), 2 h (4 Pat.), 4 h. (4 Pat.), 6 h (alle Pat.) und 24 h (6 Pat.) wiederholt, die T1-w Spinechosequenzen erfolgten im Anschluß an die FLASH-Aufnahmen 3 min. und 6 h p.i..

Definition:

Prinzipiell wurden Abbildungen 1 – 10 min. nach Bolusinjektion des Kontrastmittels als Frühaufnahmen, Abbildungen 1 – 24 h nach KM als Spätaufnahmen bezeichnet. Für die Gegenüberstellung der Phänomene auf T1-w-Aufnahmen wurden, falls nicht anders angegeben, die Signalintensitäten auf den Frühaufnahmen 3 min. p.i. und Spätaufnahmen 6 h p.i. ausgewertet.

Auswertung der MRT / Statistik

Die MRT wurden qualitativ und quantitativ ausgewertet. Für die qualitative Auswertung wurde die Signalintensität (SI) der thermisch induzierten Nekrosen visuell mit der SI des normalen umgebenden Gewebes durch zwei MRT-Radiologen im Konsens verglichen und als hyperintens, isointens oder hypointens beschrieben.

Die quantitative Bestimmung der Signalintensität der untersuchten Gewebe (normales Gewebe, Tumoren, Nekrosen) erfolgte über die Definition von Regions-of-Interest (ROI).

Der Kontrast zwischen einer Läsion (z.B. Metastase oder thermisch induzierte Läsion) und dem gesunden Gewebe wurde über das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise-ratio(CNR)) beschrieben nach folgender Gleichung:

$$\text{CNR} = \text{SI}_{\text{Läsion}} - \text{SI}_{\text{Leber}} / \text{SI}_{\text{Bildrauschen}}.$$

Ergaben sich inhomogene Läsionen, z.B. Läsionen mit einem signaldifferenten Rand im Vergleich zum Zentrum, wurde ggf. der Rand und das Zentrum der Läsion separat ausgewertet. Für alle qualitativen Auswertungen wurde eine maximal große ROI bestimmt, die minimale Ausdehnung einer ROI betrug 3 Pixel in beiden Ausrichtungen.

Die statistischen Auswertungen wurden bei angenommenen Normalverteilungen nach dem Student-T-Test durchgeführt, in den übrigen Fällen erfolgte die Berechnung über den Rangsummentest nach Wilcoxon. Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ wurden als signifikant, Korrelationen nach Durchführung einer linearen Regressionsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten r ($1.0 \geq r \geq -1.0$) beschrieben.

5.2. Ergebnisse der klinischen Evaluation

Fünzig Prozent der 18 thermisch induzierten Läsionen waren zielscheibenartig auf den T2-w Aufnahmen. Im Vergleich mit dem normalen Lebergewebe variierte die zentrale Signalintensität der Läsionen zwischen hypointens (16.7%), isointens (50%) und hyperintens (33.3%). Hingegen war der Rand der Läsionen regelmäßig hyperintens (CNR 4.9 ± 3.0). Die thermisch induzierten Läsionen (TIL) waren schlecht kontrastiert auf den nativen T1-w Aufnahmen (T1-w SE, FLASH) aufgrund der ähnlichen SI zum normalen Lebergewebe (Tabelle 8). Der mittlere Durchmesser der Laser-induzierten Läsionen betrug 3.8 cm (2.3 cm – 5.2 cm). Das Zielscheiben-Phänomen trat nicht auf den frühen T1-w Aufnahmen auf, hier war die Mehrheit der Läsionen homogen (72.2%). Für beide T1-w Aufnahmetechniken wurden hohe CNR gemessen (FLASH: 11.3 ± 2.9 (MW \pm SD), T1-w SE: 10.3 ± 2.4 , s. Tabelle 9).

Tabelle 8

Charakteristik und Signalintensität (SI) der thermisch induzierten Läsionen (n=18) in der MRT bei Patienten mit malignen Lebertumoren

Thermisch induzierte Läsionen (TIL)	MRT Sequenz			
	T2-w	T1-w nativ	T1-w post KM (früh)	T1-w post KM (spät)
SI TIL_{Rand}/ Leber				
hyperintens	10 (55.6%)	8 (44.4%)	-	18 (100%)
isointens	8 (44.4%)	9 (50%)	-	-
hypointens	-	1 (5.6%)	18 (100%)	-
SI TIL_{Zentrum}/Leber				
hyperintens	6 (33.3%)	7 (38.9%)	-	12 (66.7%)
isointens	9 (50%)	7 (38.9%)	-	6 (33.3%)
hypointens	3 (16.7%)	4 (22.2%)	18 (100%)	-
Morphologie:Rand/zielscheibenartig	9 (50%)	6 (33.3%)	-	13 (72.2%)
SI TIL_{Rand}/ Leber	alle hyperintens	5 hyperintens 1 hypointens		alle hyperintens
homogen	6 (33.3%)	10 (55.6%)	13 (72.2%)	5 (27.8%)
anders	3 (16.7%)	2 (11.1%)	5 (27.8%)	-

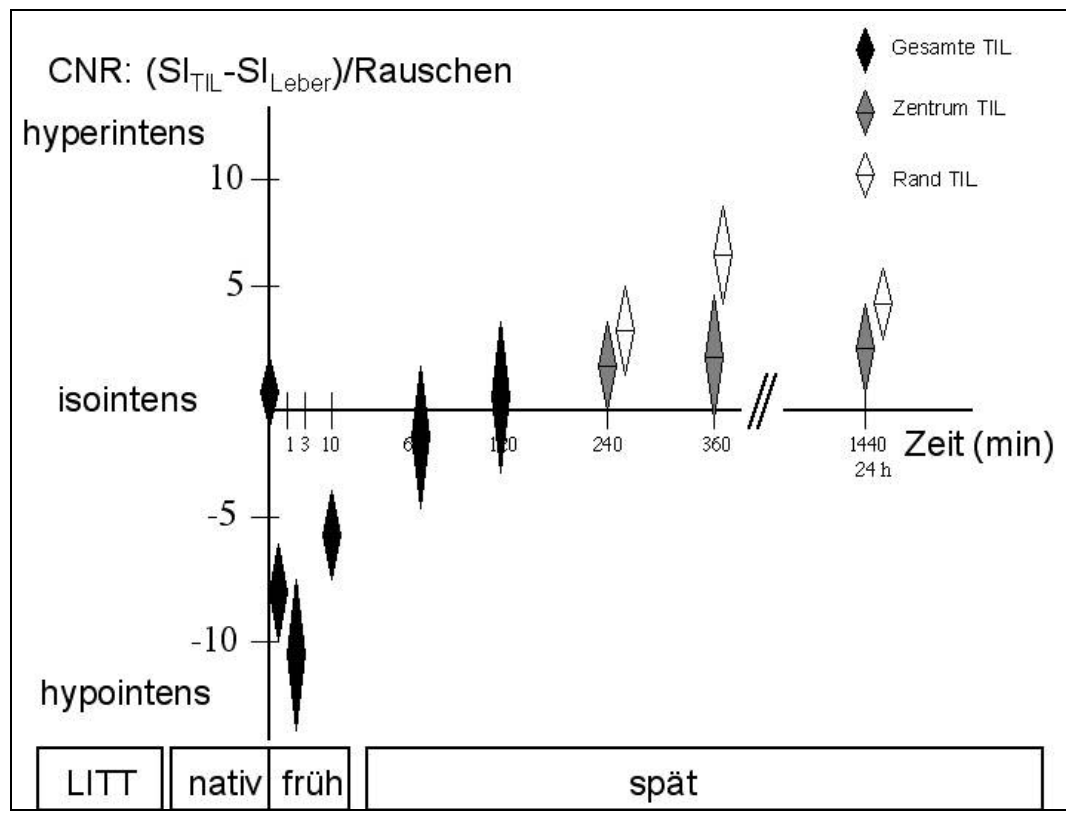
Tabelle 9

Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) des Zentrums und des Randes der thermisch induzierten Läsionen (TIL) bei 12 Pat. mit Lebertumoren

MRT-Sequenz	CNR ± SD	
	SI TIL _{Zentrum}	SI TIL _{Rand}
	zu SI Leber MW ± SD	zu SI Leber MW ± SD
T2-w TSE	1.1 ± 2.6	4.9 ± 3.0
FLASH (nativ)	1.4 ± 2.2	-
T1-w SE (nativ)	0.9 ± 1.9	-
FLASH (post KM, früh)	11.3 ± 2.9	-
T1-w SE (post KM, früh)	10.3 ± 2.4	-
FLASH (post KM, spät)	2.2 ± 2.7	7.2 ± 1.9
T1-w SE (post KM, spät)	1.9 ± 2.5	6.1 ± 2.8

Abbildung 37

Verlauf des CNR zwischen normalem Lebergewebe und der thermisch induzierten Läsion (TIL) nach Gadobutrol. Das Signalverhalten von Zentrum und Rand der TIL divergierte ab der 4. Stunde post injectionem.



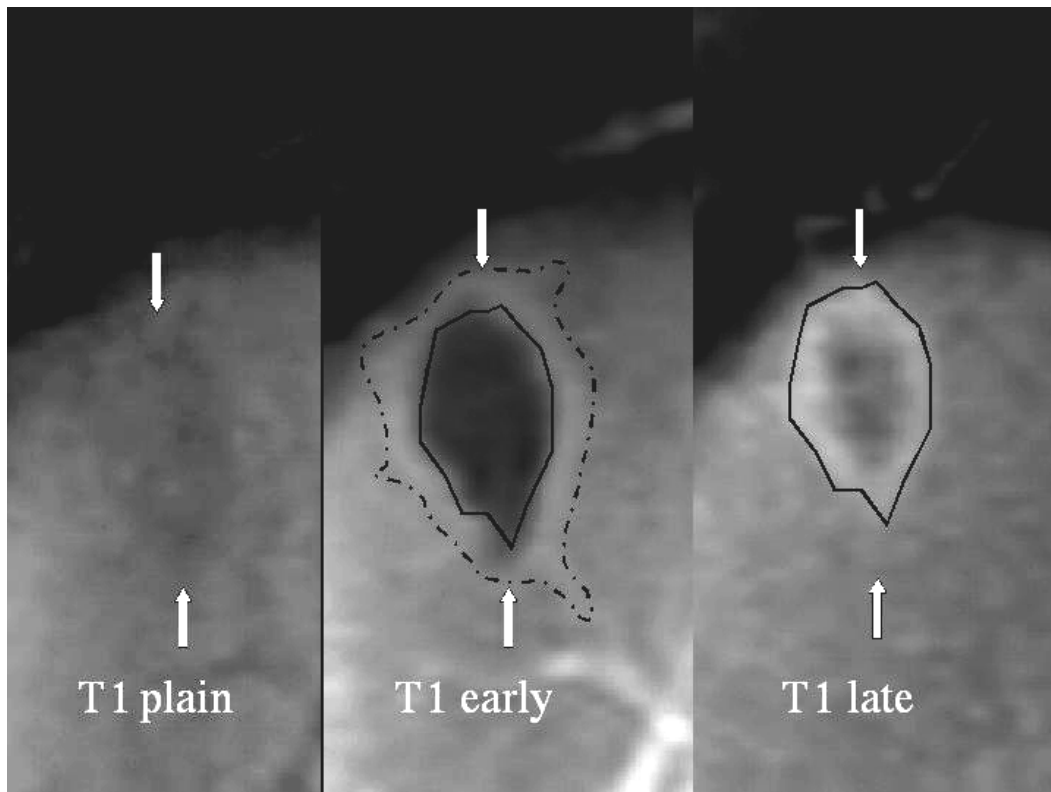
Das CNR der frühen post-KM-Aufnahmen (3 min. p.i.) war signifikant höher als das CNR für die nativen T1-w und T2-w Aufnahmen ($p < 0.05$). Auf den späten T1-w Aufnahmen (6 h p.i.) zeigten alle thermisch induzierten Läsionen ein verzögertes Enhancement. Die SI der Ränder der TIL war bei allen Läsionen höher als das umgebende Lebergewebe ($p < 0.001$). Das mittlere CNR aus $SI_{TIL_{Rand}}$ zu SI_{Leber} betrug 7.2 ± 1.9 (MW \pm SD).

Das CNR zwischen Läsion und Leber auf den Spätaufnahmen in FLASH-Technik war signifikant höher als das CNR auf den nativen FLASH und auf den T2-w Aufnahmen (jeweils $p < 0.05$). Ebenso war das CNR auf den späten T1-w SE höher als auf den nativen T1-w SE, aber nicht signifikant unterschiedlich zu den T2-w SE.

Eine komplette Ablation der Leberläsionen, verifiziert durch MRT-Verlaufskontrollen (3 – 11 Monate), wurde bei 16/18 Läsionen erreicht (Abbildungen 38, 39). Die Läsionen waren nach LITT hypointens oder isointens zum Lebergewebe auf den T2-w Aufnahmen und die Ausdehnung der hypointensen Nekrosezone übertraf die prätherapeutische Ausdehnung der Läsionen in allen Dimensionen. Bei 2/18 Läsionen wurde post interventionem Residualtumor beobachtet mit einem Enhancement innerhalb des initial dokumentierten Tumors. In beiden Fällen erfolgte eine sofortige weitere Therapie (Reintervention - Kolorektales Karzinom, Chemoembolisation - HCC). In beiden Fällen war der Kontrast auf den konventionellen post-KM Aufnahmen (Frühaufnahmen) zwischen dem Residualtumor und dem gesunden Lebergewebe gering, während die Spätaufnahmen die drei Zonen: Nekrose-Residualtumor-Lebergewebe kontrastreich visualisierten (Abbildung 40).

Abbildung 38

Früh- und Spätaufnahmen (FLASH) nach LITT eines erneuten Rezidives einer metachronen Leberfilia bei einem Patienten (55 J) mit kolorektalem Karzinom und vorangegangener Hemihepatektomie linksseitig.



Die Schnittführung ist parallel zu dem Applikatorverlauf (parasagittal). Zeichen einer kompletten Ablation der Filia im Segment 8.

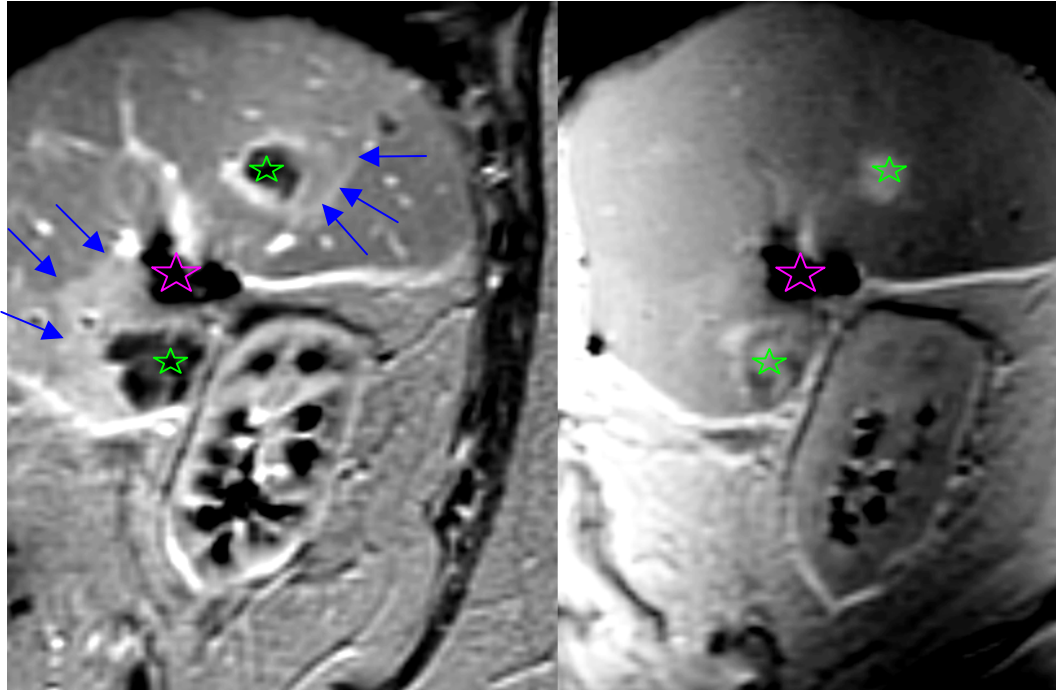
Links: Auf den nativen Aufnahmen (T1 plain) stellt sich die Läsion annähernd isointens dar.

Mitte: Auf den Frühaufnahmen (T1 early) zeigt sich die hypointense Nekrose (geschlossene Linie) mit reaktiver Hyperperfusion (hyperintense Zone, gestrichelte Linie).

Rechts: Hyperintense Nekrosezone auf den Spätaufnahmen (T1 late), die deckungsgleich ist mit der Nekrosezone in der Frühphase.

Abbildung 39

81-jähriger Patient mit kolorektalem Karzinom und zweier Rezidiv-Leberfiliae (blaue Pfeile) nach atypischer Leberresektion.

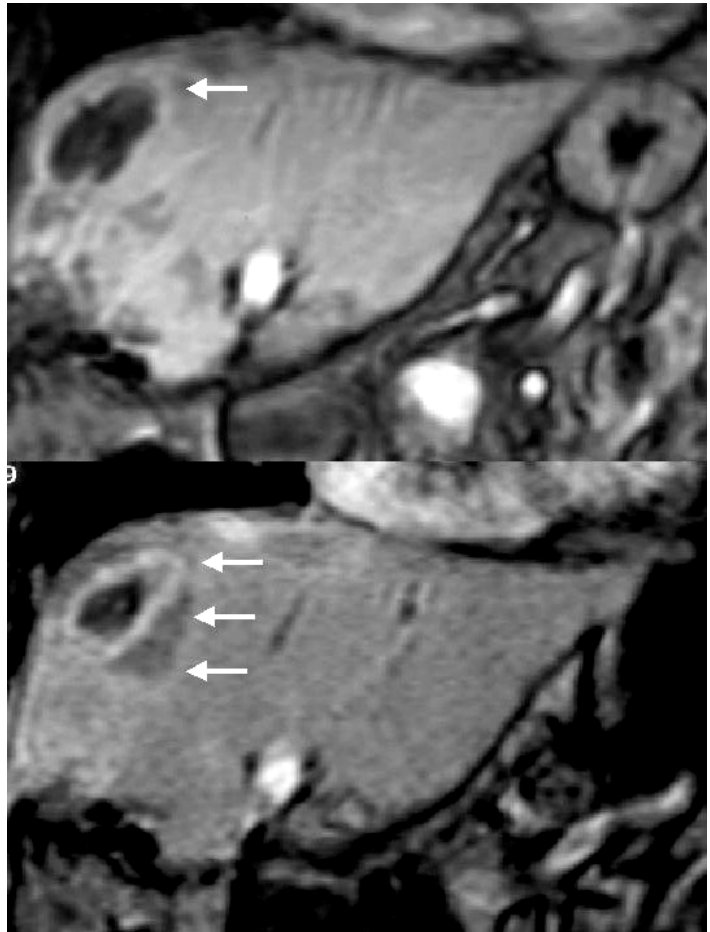


Typisches MRT zweier abladieter Metastasen (grüne Sterne) 24 h nach LITT und nach Bolusinjektion von Gadobutrol. Links: Auf den frühen FLASH-Aufnahmen besteht ein breiter hyperintenser Saum (blaue Pfeile) um das abladierte, signalarme Gewebe, vorrangig bedingt durch reaktive Hyperperfusion, jedoch kann hier eventuelles residuales Tumorgewebe nicht ausgeschlossen werden. Rechts: 6 Stunden p.i. verzögertes Enhancement der Ablationszone bei Normalisierung der Signalintensität des umliegenden Lebergewebes ohne Anhalt für residuales Tumorgewebe. (Violetter Stern: Suszeptibilitätsartefakte durch Metallclips).

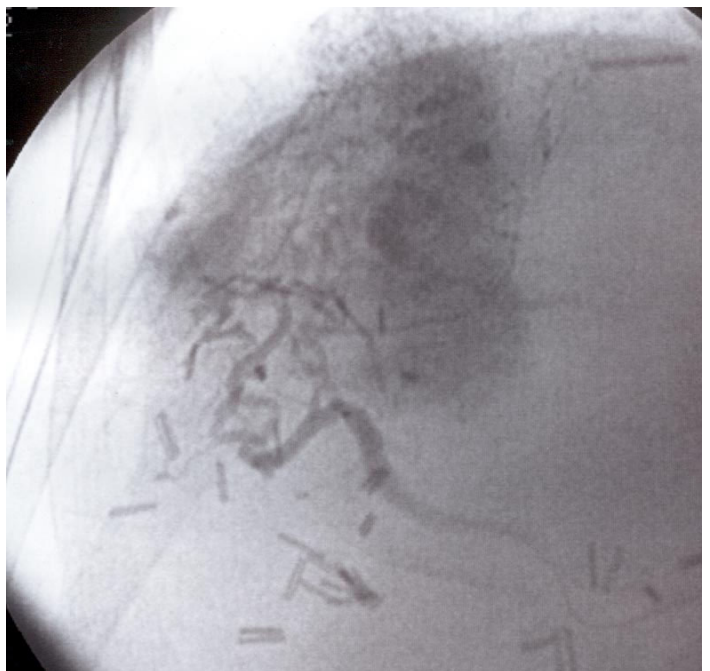
Abbildung 40

Patient (72 J) mit inkompletter Ablation eines Rezidives eines hepatozellulären Karzinoms nach inferiorer Leberteileresektion.

a) FLASH-Aufnahmen. Nach Bolusinjektion ist die hypointense Nekrose auf den Frühaufnahmen (oberes Bild) gut abgrenzbar, der Residualtumor (Pfeil) ist jedoch isointens zum gesunden Lebergewebe. Auf den Spätaufnahmen ist die Nekrose kontrastreich abgebildet zu der mäßig signalgebenden Leber und dem hypointensen Residualtumor.



(b) Die anschließende superselektive Chemoembolisation belegt aufgrund der spezifischen Einlagerung des Lipiodol-haltigen in den Tumorgefäßen das Vorliegen eines Residualtumors.



5.3. Diskussion

Präzision der MRT mit herkömmlichen Kontrastmitteln

Bei Thermoablation mit den verwendeten Nd-YAG Lasern ist bei den verwendeten Parametern (kontinuierliche Applikation von 5-25 Watt über 15 Minuten) davon auszugehen, dass eine zentrifugale Ausbreitung der Gewebeeheizung bis zur 10. Minute stattfindet und dann eine angenäherte konstante Temperaturverteilung („steady-state“) besteht. Gemäß dem von Krizek, Hoopes und Steenburg beschriebenen Modells besteht deshalb nach weiteren 5 Minuten Applikation der Laserenergie oberhalb der Isothermen von 50°C eine letale Zellschädigung. Die Breite des Gewebesauumes, der zwischen 40°C und 50° C erhitzt wird, beträgt wenige Millimeter und reagiert auf den subletalen thermischen Schaden mit Enzyminduktion, Ödemausbildung, Membranauflockerung und partiell mit einem protrahierten Zelltod (38, 49, 56). Die genaue Grenze zwischen dem letalen thermischen Schaden und reversibler Gewebeeffekte histologisch unmittelbar postinterventionell aufzuzeigen ist technisch wesentlich aufwendiger als die indirekte Bestimmung der induzierten Nekrose durch den in der HE-Färbung einfach zu visualisierenden Saum des Granulationsgewebes Stunden bis Tage nach der LITT.

In letzter Zeit wurde die Präzision verschiedener MR Sequenzen zur Abbildung umschriebener Nekrosen von einigen Autoren untersucht (9, 40, 79, 81, 87, 109). Choi und Mitarbeiter verglichen die Ergebnisse der MRT mit der Histopathologie in einem Tierexperiment nach Induktion von Myokardinfarkten (20). Die Ausdehnung der visualisierten Myokardnekrosen war identisch in den T2-w Aufnahmen und in den frühen (vaskulär-interstitiellen) Kontrastmittel-gestützten Aufnahmen. Choi und Mitarbeiter kamen zu dem Schluß, dass sowohl in den T2-w Aufnahmen (mit Betonung wassergebundener Protonen) als auch in der vaskulär-interstitiellen Phase nach KM-Gabe (die Rückschlüsse auf die Gewebepfusion erlaubt) sowohl Myokardnekrose als auch das Umfeld der Nekrose abgebildet wird.

Aschoff et al. (9) beobachteten bei 89.5% der Patienten, die eine erfolgreiche Radiofrequenzablation von Lebertumoren erhalten hatten, einen hyperintensiven Saum in den T2-w Aufnahmen und postulierten, dass mittels ausschließlicher Verwendung von T2-w Aufnahmen eine verlässliche Therapiekontrolle möglich sei. Allerdings sind Lebermetastasen im Regelfall von einer Zone mit Kapillargefäßen mit gesteigerter Permeabilität und konsekutivem Ödem umgeben (88). Folgerichtig zeigten Kuszyk und Mitarbeiter in ihrer Arbeit am Tiermodell mit experimentell induzierten Lebertumoren, dass nach thermischer Intervention (hier Kryotherapie) sowohl Residualtumor als auch induzierte Nekrose und Granulationsgewebe eine hohe Signalintensität in den T2-w Aufnahmen vorweisen (79).

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen ergaben tendenziell eine Abhängigkeit zwischen Auftreten und Breite des hyperintensiven Saumes in den T2-w Aufnahmen und dem Zeitintervall bis zur MRT-Untersuchung nach LITT, bedingt durch die unterschiedlichen Stadien der Entwicklung von Granulationsgewebe in der Resorptionszone. Da unbeabsichtigt nicht abladiertes Tumorgewebe ebenfalls signalreich auf den T2-w Aufnahmen abgebildet wird, sollten demnach T2-w Aufnahmen ausschließlich innerhalb der ersten 24 h nach LITT und allenfalls orientierend zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden.

Die T1-w Aufnahmen nach Applikation des extrazellulären Kontrastmittels in früher Phase (1 – 10 Minuten p.i.) ergaben hingegen eine exzellente Korrelation mit den histopathologischen Ergebnissen im Tierversuch. Das gute Ergebnis im Tierversuch kann zufällig sein aufgrund der kleinen Fallzahl. In der Zusammenschau aus den Ergebnissen des Tierexperimentes und den klinischen Daten sprechen unsere Daten jedoch dafür, dass die T1-w Aufnahmen in früher (d.h. in vaskulär-interstitieller) Phase die tatsächlich induzierte Nekrose präziser dokumentieren als die T2-w Aufnahmen.

Darüber hinaus bestand in Korrelation zu den Ergebnissen anderer Autoren mit ähnlichen extrazellulären Kontrastmitteln (z.B. Gd-DTPA) ein signifikant besseres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) in den frühen kontrastmittelgestützten T1-w Aufnahmen gegenüber den T2-w Aufnahmen (9, 40, 62, 172), so dass die Zusammenschau impliziert, daß der Einsatz KM-gestützter T1-w MRT-Sequenzen für die suffiziente Erfolgsbeurteilung der LITT förderlich ist.

Gegen die Anwendung des einfachen Algorithmus:

Hypointense Zone nach KM in arteriell-interstitieller Phase = Zone ohne Enhancement = Zone ohne Perfusion = Komplette avitales Tumorgewebe

zur Erfolgsbeurteilung einer Thermoablation im klinischen Einsatz sprechen jedoch eine Reihe von potentiellen Störfaktoren (hypovaskularisiertes Tumorgewebe, in Frühphase mit gesundem Lebergewebe isointenser Resttumor (HCC), Interventions-bedingte Ursachen wie Einbringung von Lokalanästhetika oder Fibrinkleber, kleine Hämatome oder Galleleckagen) in praxi (142).

Zudem wurde bereits durch eine vergleichende Studie zwischen der Kontrastmittel-gestützten MRT und der Positronenemissionstomographie nach LITT von Lebermetastasen gezeigt, dass bei der Erfolgskontrolle mit der MRT sowohl falsch negative als auch inkonklusive Befunde erhoben werden können (5, 64, 157). Insbesondere in Hinblick auf den potentiellen Einsatz minimal invasiver Ablationen in anderen Organen wie dem Pankreas, bei Lymphknoten oder dem ZNS wird ersichtlich, dass die Entwicklung einer spezifischeren Methode hinsichtlich der Darstellung induzierter Nekrosen von klinischem Nutzen wäre.

Metalloporphyrine (z.B. Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP))

Porphyrinderivate stehen seit den 80er Jahren im Mittelpunkt intensiver Forschungen hinsichtlich ihres Einsatzes für die onkologische Diagnostik und Therapie aufgrund ihrer selektiven Anreicherung in einer Reihe von Tumoren (119). Neben therapeutischer Einsätze bei der Photodynamischen Therapie wurden Gadolinium-haltige Porphyrinderivate als mögliche tumorspezifische Kontrastmittel an einer Reihe von humanen Tumoren am Mausmodell erprobt (58, 60, 114). Bei Untersuchungen der Mechanismen eines tumorselektiven Enhancement am Tiermodell beim hepatozellulären Karzinom demonstrierte die subtilere histopathologische Korrelation, dass die Metalloporphyrine vor allem in nekrotischen Tumoranteilen in hoher Konzentration vorlagen (106). Ni und Mitarbeiter zeigten 1997 (107) bei Laborratten nach gezielter Induktion von kleinen Nekrosen in der Leber auf unterschiedliche Art mittels induzierter Leberinfarkt, cholestatisch induzierter Infarkt, Alkoholinjektion und einer „Mini-LITT“ (3 Watt über 60 Sekunden) sowie an der Skelettmuskulatur und an der Niere für eine Reihe von Metalloporphyrinen (Gd-Mesoporphyrin, Mn-Tetrephenylporphyrin, Mn-Methylpyrroporphyrin-Gd-DTPA und Mn-tetra(4-sulfonatophenyl)-Porphyrin) bei der Dosierung von 0.05 mmol/ kg jeweils ein selektives Enhancement unabhängig von der Art und Topographie der induzierten Nekrose nach 3 - 24 h.

Ebenso wurde ein selektives Enhancement von Gd-Mesoporphyrin (Gd-MP) beim Myokardinfarkt bei Laborratten beschrieben (94).

Die in der Arbeit von Ni et al. (107) angegebene Dosierung von 0.05 mmol/kg Gd-MP wurde für die Vorversuche in dieser Studie übernommen. In dieser Arbeit wurde am Hausschwein gezeigt, dass auch eine therapeutisch relevante Nekrose von 2.8 cm x 2.5 cm Durchmesser ein selektives Enhancement zeigt, so daß Gd-Porphyrine eine interessante Option für die positive Kontrastierung von Nekrosen sein könnten. Die induzierte Nekrose in dieser Studie war relativ inhomogen und angedeutet schießscheibenartig. Ni und Mitarbeiter beobachteten bei der histologischen Aufarbeitung, dass Nekrosen mit kompletter Destruktion der Blutgefäße keine oder ein geringes Enhancement der Metalloporphyrine zeigten, während z.B. eine homogene Läsion mit maximaler Kontrastanhebung bei der cholestatisch induzierte Lebernekrose mit typischerweise erhaltener Perfusion beobachtet wurde (107). Nach LITT mit höheren Leistungen besteht eine unterschiedliche Ausprägung der Destruktion der lokalen Lebergefäße, von zentral nach peripher abnehmend. Zusätzlich besteht im Randbereich der Nekrose eine Hyperperfusion sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität zur Unterstützung der einsetzenden Resorptionsprozesse, die die regional unterschiedliche Verteilung der Porphyrine erklären könnten.

Die Mechanismen der Nekrose-spezifischen Anreicherung der Metalloporphyrine sind nicht hinreichend bekannt. Ebenso ist ungeklärt, ob die selektive Anreicherung der Metalloporphyrine in diversen Tumoren tatsächlich ausschließlich als Epiphänomen der tumor-assoziierten Nekrosen zu werten sind (107). Klinische Studien zur Diagnostik des Myokardinfarktes oder bei malignen Tumoren mit Metalloporphyrinen liegen nicht vor.

Spätaufnahmen nach Injektion eines hochdosierten Kontrastmittels (Gadobutrol)

Die Pharmakokinetik von Gadobutrol (Gadovist®) ist die anderer extrazellulären Kontrastmittel wie Gd-DTPA sehr ähnlich, jedoch ist die Gadolinium-Konzentration doppelt so hoch (147, 176). Bei Gadovist® handelt es sich um ein derzeit für die MRT-Diagnostik von ZNS-Erkrankungen zugelassenes Diagnostikum (1, 73, 86, 165), für diese Studie wurde ein positives Ethikvotum eingeholt. Erste Ergebnisse zur Diagnostik des Schlaganfalles, des Myokardinfarktes und bei Lebertumoren zeigten erwartungsgemäß, dass die Verwendung des hochdosierten Gadoliniumpräparates (0.2 – 0.3 mmol/kg) zu einer Anhebung des Kontrastes im Vergleich zur konventionell dosierten Applikation von 0.1 ml Gd-DTPA/ kg führt. Ob mit den extrazellulären Kontrastmitteln Gd- DTPA oder Gadobutrol eine treffsichere Vitalitätsbeurteilung des Myokard nach einem Infarkt möglich ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden (16, 20, 100, 109).

Die in dieser Arbeit verwendete Konzentration von 0.3 mmol/kg Gadolinium war ausreichend, um einen hinreichenden Kontrast zwischen dem gesunden Lebergewebe und der induzierten Nekrose sowohl in der frühen (vaskulär-interstitiellen Phase) als auch in der Spätphase (6-18 h nach Applikation) zu erhalten. Die Mechanismen, die zu einer verzögerten Anhebung der Relaxivität des devitalisierten Gewebes nach Gabe von extrazellulären Kontrastmitteln wie Gadobutrol führen, sind unklar. Unmittelbar nach der Administration der extrazellulären Kontrastmittel erfolgt im Rahmen der inflammatorischen Reaktion auf die thermische Schädigung eine lokale Hypervaskularisation und eine durch Zytokine hervorgerufene Hyperpermeabilität der Kapillaren, die zu einer passageren Anhebung der Konzentration der gängigen extrazellulären Kontrastmittel vor Ort führen.

Dieser Mechanismus ist jedoch passiv, so daß nach Absinken des intravaskulären Kontrastmittelspiegels infolge der renalen Elimination im Regelfall eine kontinuierliche Auswaschung („Washout“) des Kontrastmittels beobachtet wird (32-34, 40, 52, 53, 108).

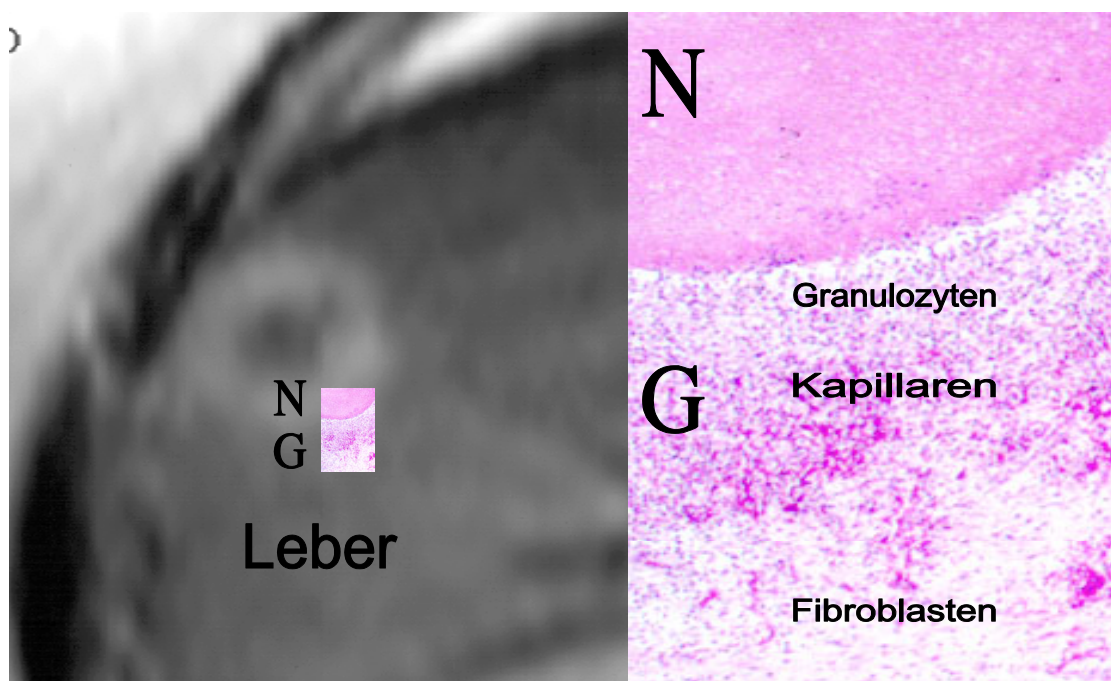
Allerdings gibt es seit längerem Beobachtungen über einen verzögerten „Washout“-Effekt bei Tumoren, die mit der Bildung von Nekrosen einhergehen (23, 143). Analog zu der Hypothese über die Aufnahme der Metalloporphyrine in Nekrosen könnte durch den Verlust der Integrität der Zellmembranen nach thermischer Schädigung Gadobutrol in Interaktion mit denaturierten Proteinen, Nukleotiden oder Kalzium-Präzipitaten treten und gebunden werden (107, 108). Als Resultat dieser Proteinbindung könnte eine über Tage anhaltenden länger konstant erhöhte Konzentration an Gadolinium-Atomen bestehen.

Darüber hinaus ist auch eine Steigerung der Relaxivität durch die Proteinbindung möglich. Bei einer Reihe von anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln wurde bereits gezeigt, dass durch eine makromolekulare Bindung die Relaxivität bis um den Faktor 20 gesteigert werden kann (82). Für die Metalloporphyrine wurde versucht, die Ursache der Steigerung der Relaxivität auf zellulärer Ebene subtil zu lokalisieren. In einem vorher histopathologisch definierten Gewebeabschnitt wurden spektroskopische Untersuchungen durchgeführt (ICP-AES, Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy). Intrahepatisch fand sich jedoch trotz eines sichtbaren Kontrastes zwischen den Nekrosen und der Leber eine annähernd gleiche Verteilung der Gadoliniumatome, die die These einer durch Proteinbindung erhöhten Relaxivität der intraläsionalen Gadoliniumatome stützt (106). Analoge Versuche mit extrazellulären Kontrastmitteln (Gd-DTPA, Gadobutrol) sind bisher nicht publiziert worden.

Die beiden folgenden Abbildungen 41 und 42 fassen die in dieser Arbeit beschriebenen Charakteristika der T2 gewichteten und der Gadobutrol-gestützten T1 gewichteten Aufnahmen sowie (hypothetisch) das histopathologische Korrelat zusammen.

Abbildung 41

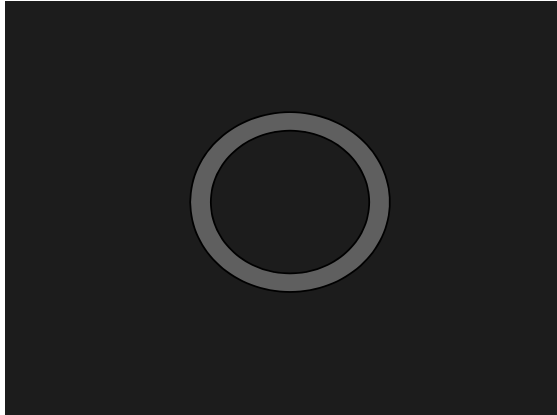
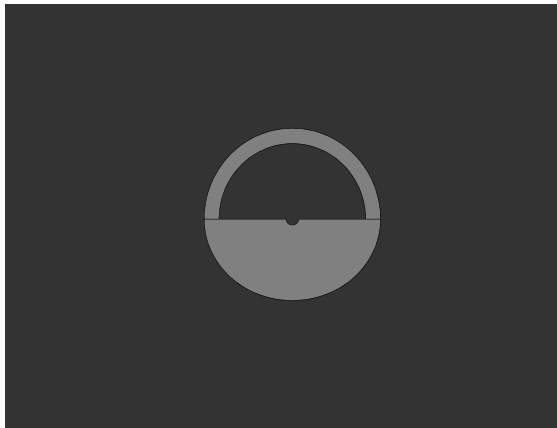
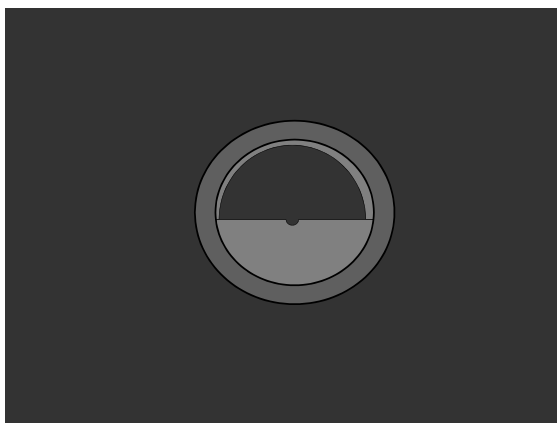
Hypothese zur histopathologischen Lokalisation des protrahierten Enhancements in thermisch induzierten Nekrosen mit Fotomontage der am Rand der Läsion angenommenen histologischen Architektur.



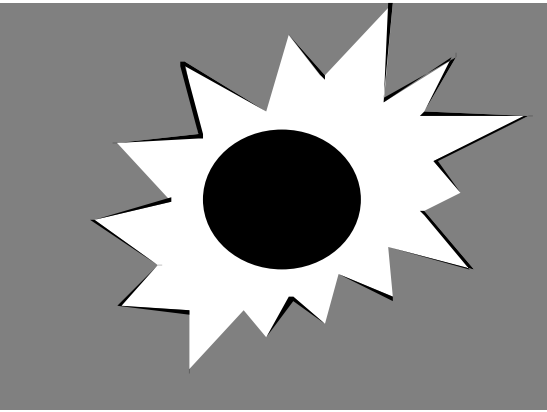
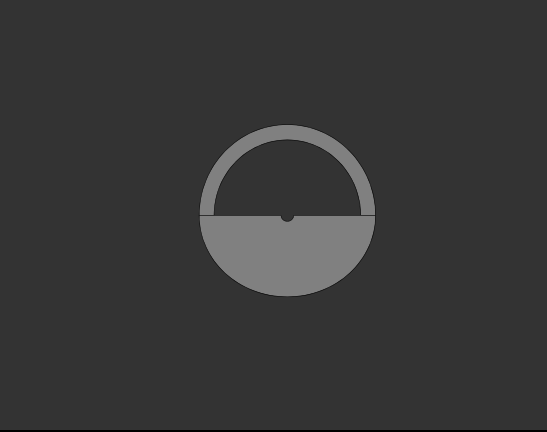
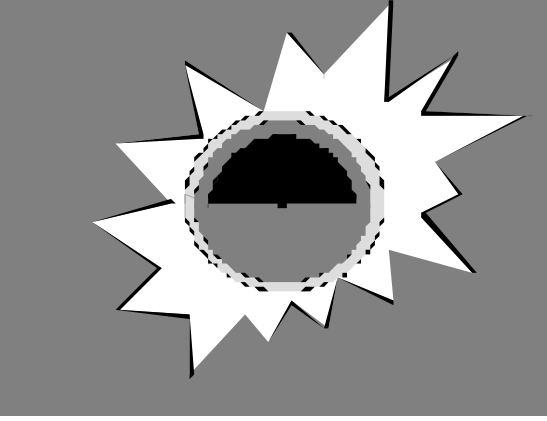
Die postulierte Zuordnung der verschiedenen histologischen Zonen zu der Lokalisation des Enhancements auf der **Gadobutrol-Spätaufnahme** (T1-w) ergibt sich indirekt aus dem Vergleich mit den T2-w und den frühen KM-gestützten Aufnahmen.

Abbildung 42

Schema der Morphologie Laser-induzierten Nekrosen der Leber in verschiedenen MRT-Sequenzen

<p>a) Auf den T2-w Aufnahmen sind die Nekrosen isointens zu Lebergewebe, das Granulationsgewebe stellt sich wahrscheinlich aufgrund des erhöhten Anteiles an wassergebundenen Protonen (Granulozyten und Begleitödem) signalreich dar.</p>	<p>T2-w</p> 
<p>b) Auf den T1-w Spätaufnahmen wird die Nekrose homogen signalreich oder zielscheibenartig mit hyperintensem Rand abgebildet.</p>	<p>T1-w spät</p> 
<p>c) Die Bildüberlagerung der T2-w Aufnahme und der T1-w Spätaufnahme zeigt, dass die Laser-induzierte Läsion auf den T2-w Aufnahmen etwas größer ist.</p>	<p>Überlagerung T2-w / T1-w spät</p> 

Fortsetzung Abbildung 42

<p>d) Während die Nekrose auf den T1-w Frühaufnahmen (vaskulär-interstitielle Phase) hypointens ist, stellt sich das umliegende Lebergewebe aufgrund der Anreicherung partiell thrombosierter Gefäße und einer reaktiven Hyperperfusion hyperintens mit bizarr konfigurierter Begrenzung zum entfernten Gewebe dar.</p>	<p>T1-w früh</p> 
<p>e) Abbildung der T1-w Spätaufnahme (identisch zu (b)) zur Veranschaulichung der identischen Größe der Läsionen in den T1-w Früh- und Spätaufnahmen</p>	<p>T2-w (identisch mit Abbildung b)</p> 
<p>f) Fusion aus T2-w und T1-Früh- und Spätaufnahmen (T2-w > T1-w früh und T1-w spät)</p>	<p>T2-w + T1-w früh + T1-w spät</p> 

In dieser Studie wurden auf den Spätaufnahmen einerseits homogene Läsionen mit gleichmäßigem Enhancement, andererseits zielscheibenartig konfigurierte Läsionen mit hyperintensem Rand und geringerem zentralem Enhancement beobachtet. Plausibel wären unterschiedliche Mechanismen der KM-Aufnahme in Abhängigkeit der verschiedenen Stufen der letalen Zellschädigung (Proteindenaturierung, Kollagendenaturierung, Karbonisation).

Eine ausreichende Kontrastierung zu einem früheren Zeitpunkt als 6 h p.i. war in dieser Studie nicht zu erreichen. Obwohl prinzipiell ein ausreichender Kontrast auch noch bis zu 24 h p.i. besteht, sprechen vor allem organisatorische und betriebswirtschaftliche Gründe für einen möglichst frühen Zeitpunkt der Untersuchung.

Dosierung

Die Dosierung von 0.3 mmol / kg Gadobutrol zeigte sich als ausreichend für einen positiven Kontrast in den Spätaufnahmen und liegt im oberen Bereich der Zulassung des Präparates (155, 176). In den tierexperimentellen Vorversuchen dieser Studie wurden in etwa gleiche CNR Werte für thermisch induzierte Nekrosen auf den Spätaufnahmen nach der Administration von 0.3 mmol/kg Gadobutrol sowie 0.05 mmol/kg Gd-Mesoporphyrin erreicht. Dies spricht für eine höhere Nekrose-Affinität von Gd-MP. Eine Verdoppelung der Dosis von Gd-MP auf 0.1 mmol/kg ergab im Tierexperiment zur Darstellung frischer Myokardnekrosen keine weitere Verbesserung, so dass von einer Sättigung der chemischen Bindung der Metalloporphyrine bei 0.05 mmol/kg ausgegangen werden kann (94).

Für extrazelluläre Kontrastmittel wurde hingegen ein Dosis-abhängiges Enhancement in Myokardnekrosen zwischen 0.1 – 0.5 mmol/kg Gadolinium beobachtet, so dass derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann, ob mit einer weiteren Dosissteigerung über das bisher für klinische Anwendungen geltende Limit von 0.3 mmol/ KG limitierte hinaus

(im Falle einer Zulassung) eine Anhebung des CNR zwischen Nekrose und gesundem Gewebe erreicht werden kann (130).

Klinische Aspekte und Ausblick (neue Kontrastmittel)

In dieser Studie wurde an ersten klinischen Beispielen demonstriert, dass durch die Spätaufnahmen eine Verbesserung der Kontrastierung zwischen induzierter Nekrose und Residualtumor erreicht werden kann. Die Treffsicherheit einer positiven Kontrastierung der induzierten Nekrose für die postinterventionelle Kontrolle und deren Wertigkeit für das weitere Therapiemanagement muß in weiteren Studien geklärt werden.

Eine weiter zu prüfende Option ist auch der Einsatz einer Kombination zweier unterschiedlicher Kontrastmittel, wie es in dieser Arbeit exemplarisch mit der Kombination Gadobutrol / Ferucarbotran gezeigt wurde. Ferucarbotran (SH-U-555A, Resovist®) ist ein Kontrastmittel aus der Gruppe der SPIO (superparamagnetic iron oxide, superparamagnetische Eisenoxide). Das Kontrastmittel ist seit November 2001 in Deutschland klinisch eingeführt und enthält SPIO Mikropartikel mit einer Hülle aus Carboxydextran. Ferucarbotran ist ein kombiniertes T1 und T2-Kontrastmittel (124-126). In Abhängigkeit von der Partikelgröße werden SPIO im Retikuloendothelialen System (RES), d. h. in der Leber, der Milz und dem Knochenmark aufgenommen (30, 51, 76, 77, 168).

In dieser Arbeit wurde exemplarisch am Tiermodell gezeigt, dass erwartungsgemäß bei Laser-induzierten Nekrosen durch eine Destruktion aller Zellen, somit auch der Kupffer-Sternzellen, keine Aufnahme des RES-Markers Ferucarbotran erfolgt.

Analoge Beobachtungen erfolgten durch Muramaki et al., die eine Reduktion der Aufnahme von SPIO in Abhängigkeit eines experimentell induzierten Leberparenchymschadens kürzlich demonstrierten (105). Ebenso ergaben klinische Studien, dass nach Radiatio der Leber die SPIO-Aufnahme ebenfalls reduziert ist (186).

Durch die Verdrängung des RES durch bösartige Neoplasien der Leber erfolgt ebenso bei den meisten hepatozellulären Karzinomen sowie bei Lebermetastasen (51, 53, 168) keine SPIO-Aufnahme, so dass durch die Gabe der SPIO eine Kontrastanhebung zwischen gesundem Lebergewebe einerseits und Nekrose und eventuellem Resttumor andererseits in den T1-w und T2-w Aufnahmen erfolgt.

Dies ist insbesondere beim hepatozellulären Karzinom und bei hypervaskularisierten Lebermetastasen von Vorteil, da hier Früh-Aufnahmen mit extrazellulären Kontrastmitteln wie Gd-DTPA oder Gadobutrol häufiger nicht kontrastreich zwischen Tumor / gesunder Leber differenzieren (53, 181). Eine Differenzierung zwischen Nekrose und Resttumor wäre dann auf den Spätaufnahmen nach Administration von hochdosierten Gadoliniumpräparaten wie Gadobutrol möglich. Ebenso gilt es zu prüfen, ob hepatotrope positive Kontrastmittel wie die Gadolinium- oder Mangan-haltigen Substanzen Gd-BOPTA, Gd-EOB oder Mn-DPDP oder Blood-pool-Marker kontrastreicher als Gd-DTPA minimal perfundiertes residuales Tumorgewebe von Nekrosen differenzieren können (75, 80, 101, 108).

Zusammenfassend ergeben sich durch die in letzter Zeit klinisch etablierten oder derzeit klinisch erprobten Kontrastmittel eine Reihe interessanter Optionen, mit denen entweder über ein spezifisches Enhancement in den Kompartimenten gesundes Lebergewebe, Nekrose oder Residualtumor oder über eine verbesserte Kontrastierung zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Gewebe eine optimierte Erfolgskontrolle realisierbar ist.

6. Zusammenfassung

Die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) ist eine minimal invasive Methode zur lokaler Tumorablation, deren Wirksamkeit bei einer Reihe von Tumoren in Phase II Studien in jüngster Zeit belegt wurde. Die Zielsetzungen dieser Arbeit waren:

- Die tierexperimentelle Erprobung der Methode zur perkutanen Ablation von Pankreasgewebe.
- Die Evaluation der Magnetresonanztomographie zur Prozesskontrolle der LITT am Pankreas sowie der Sonographie als potentielle Alternative zur MRT.
- Die Untersuchung verschiedener MRT- Sequenzen unter Berücksichtigung neuer Kontrastmittel für eine optimierte Erfolgskontrolle.

Im Rahmen einer Pilotstudie wurden an einem geeigneten Tiermodell (15 weibliche Läuferschweine) verschiedene perkutane Punktionstechniken und Applikatoren erprobt und die Reaktion des normalen Pankreasgewebes auf die LITT klinisch, laborchemisch und magnetresonanztomographisch über eine Woche untersucht. Anschließend erfolgte die Tötung der Tiere und eine histopathologische Aufarbeitung. Bei allen Versuchstieren gelang unter CT Kontrolle eine Positionierung der Thermokatheter in die Zielregion. Intraabdominelle Hämatome oder Darmperforationen wurden während der Prozedur nicht beobachtet.

Alle Tiere überlebten die Prozedur, 13/15 Tieren waren klinisch unauffällig in der Beobachtungsphase, zwei Tiere hatten Diarrhoen und Fieber ($\Delta t_{\max} < 2^{\circ}\text{C}$) über 3 bzw. 5 Tage. Die Kontroll-MRT und die Sektion ergaben in keinem Fall Zeichen eines intraabdominellen Hämatoms, einer generalisierten Pankreatitis oder einer Abszedierung.

Der mittlere Durchmesser der induzierten Nekrosen betrug 2.2 cm (Intervall 1.0 cm – 4.0 cm). Die induzierten Nekrosen waren solide (n = 12) oder zystisch (n = 3) und zeigten einen dreischichtigen Aufbau: komplett avitales Gewebe (Nekrose) – schmaler Granulozytensaum - gesundes Pankreasgewebe. Die Anwendung eines intern gekühlten 9F Applikators ergab mit der Multiapplikatortechnik (2-3 5F Applikatoren) vergleichbar große Ablationszonen, jedoch wurde häufiger extrapankreatisches Gewebe mit koaguliert. Klinisch relevante Komplikationen wurden in zwei Fällen (Duodenalulzera) post mortem diagnostiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass eine perkutane Laser-induzierte Thermotherapie am Pankreas unter der Voraussetzung einer präzisen Prozesskontrolle und Erfolgskontrolle technisch durchführbar ist.

Bei der Auswertung der qualitativen Prozessbeobachtung mit Hilfe einer thermosensitiven Gradientenechosequenz der tierexperimentellen Studie zur LITT des Pankreas zeigte die MRT eine hohe Übereinstimmung in Bezug auf die dokumentierten pankreatischen und extrapankreatischen thermischen Schäden, hingegen wurden zwei histopathologisch dokumentierte Duodenalulcera nicht abgebildet. Mit dem Ziel einer verbesserten Prozesskontrolle und einer (quantitativen) MR Thermometrie erfolgte daher die Kalibrierung der verwendeten Sequenz sowie einer zusätzlichen gespoilten Doppelt-Gradientenecho-Sequenz (FSDGE) über die invasiven Temperaturmessung ex vivo und am Tiermodell.

Die Messesequenzen wiesen *in vivo* eine um 40% geringere Empfindlichkeit in Bezug auf die Darstellung eines Temperaturbereiches zwischen 37° C und 70°C als *ex vivo* auf. Als wesentliche spezifische Artefaktquellen stellten sich Darmperistaltik und Gefäßpulsationen heraus.

Die MR Thermometrie des Pankreas auf Basis der FSDGE ergab, dass die T1-Methode *in vivo* rauschanfälliger und weniger robust ist im Vergleich mit der Protonenresonanzfrequenz und der Methode der komplexen Differenz.

Die höchste Genauigkeit wurde mit der Protonenresonanzfrequenz erzielt ($\pm 0.5^\circ \text{C}$). Somit zeigte sich, dass die MR Thermometrie über die Protonenresonanzfrequenz für die Prozesskontrolle thermischer Ablationen am Pankreas das höchste Potenzial besitzt.

Der Vergleich der Ergebnisse der sonographischen Prozesskontrolle zur LITT bei Patienten mit Lebertumoren mit der Größe der in der MRT dokumentierten thermisch induzierten Läsionen ergab, dass trotz der methodisch bedingten Limitationen in Bezug auf die Präzision der Abbildung einer tatsächlich letalen Schädigung und wegen der inkompletten Erfassung der zentralen bzw. hilusnahen Regionen die sonographische Prozessbeobachtung hilfreich sein kann.

Zur Optimierung der Erfolgskontrolle als wesentlicher Bestandteil der perkutanen Thermoablation von Tumoren wurden im Tierexperiment die neuen MRT Kontrastmittel Gadomesoporphyrin, Ferucarbotran und Gadobutrol erprobt. Gadomesoporphyrin ergab einen hinreichenden positiven Kontrast bei Laser-induzierten Lebernekrosen.

Ferucarbotran wurde nur in nicht thermisch geschädigtem Lebergewebe gespeichert und bewirkte einen besseren Bildkontrast zwischen Nekrose und gesundem Lebergewebe. Mit dem für klinische Anwendungen zugelassenen extrazellulären Kontrastmittel Gadobutrol wurde in den Spätaufnahmen 6 – 18 p.i. eine akkurate positive Kontrastierung der thermisch induzierten Nekrosen zum gesunden Gewebe erzielt, hierbei ergab sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den auf herkömmlichen Frühaufnahmen dokumentierten Nekrosezonen und der Histopathologie.

Bei der klinischen Anwendung von Gadobutrol zur Erfolgskontrolle der LITT bei Patienten mit Lebertumoren im Rahmen einer Pilotstudie bestand ebenfalls regelmäßig eine präzise positive Kontrastierung thermisch induzierter Nekrosen von gesundem Lebergewebe in den Spätaufnahmen, die auf eine verbesserte Erfolgskontrolle nach thermischen Ablationen durch die kontrastreiche Abbildung der Kompartimente:

Koagulationszone – eventueller Residualtumor – gesundes Lebergewebe

hinweist.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass sich in absehbarer Zeit bei der für einige Anwendungen bereits klinisch eingeführten Laser-induzierten Thermotherapie aufgrund einer Fülle von neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der prä-interventionellen Diagnostik, der Applikatoren, der Applikationstechniken, der interventionellen Magnetresonanztomographen, der Prozesskontrolle und der Erfolgskontrolle und nicht zuletzt aufgrund der hohen Akzeptanz der Patienten für diese Methode neue Indikationen eröffnen werden bzw. die Ergebnisse in Bezug auf Lebensqualität, Nebenwirkungsrate und Patientenüberlebensraten bei bestehenden Indikationen weiter verbessert werden können.

7. Literatur

1. Adam G, Neuerburg J, Spuntrup E, Muhler A, Scherer K, Gunther RW: Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the upper abdomen: enhancement properties of gadobutrol, gadolinium-DTPA-polylysine, and gadolinium-DTPA-cascade-polymer. *Magn Reson Med* 1994;32: 622-8.
2. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ. Optimierung der Laser-induzierten Thermotherapie für die Behandlung von Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1438-40.
3. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ. Laser-induzierte Thermotherapie. Technische Voraussetzungen für die Behandlung maligner Lebertumoren. *Chirurg*. 1998; 69: 930-7.
4. Amin Z, Donald J, Masters A, Kant R, Steger A, Bown C, Lees WR: Hepatic metastases: Interstitial laser photocoagulation with real time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993; 187: 339–347.
5. Amthauer H, Hosten N, Stroszczyński C, Herbel A, Puls R, Kreissig R, Farahati J, Felix R. Verlaufskontrolle nach Laser induzierter Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen mit der F-18-FDG-PET: Erste Ergebnisse. 38. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Münster. *Nuklearmedizin* 2000, 39: A 52.
6. Anzai Y, Lufkin RB, Saxton RE, Fetterman H, Farahani K, Layfield LJ, Jolsz FC, Castro DJ: Nd:YAG interstitial laser phototherapy guided by magnetic resonance imaging in an ex vivo model: Dosimetry of laser-MR-tissue interaction. *Laryngoscope* 1991; 101: 755 – 760.

7. Anzai Y, Lufkin R, de Salles A, Hamilton DR, Farahani K, Black KL. Preliminary experience with MR-guided thermal ablation of brain tumours. *AJNR* 1995; 16: 39-48.
8. Ascher PW, Justich E, Schrottner O. Interstitial thermotherapy of central brain tumors with the Nd:YAG laser under real-time monitoring by MRI. *J Clin Laser Med Surg.* 1991; 9: 79-83.
9. Aschoff AJ, Rafie N, Jesberger JA, Duerk JL, Lewin JS. Thermal lesion conspicuity following interstitial radiofrequency thermal tumor ablation in humans: A comparison of STIR, turbo spin-echo T2-weighted, and contrast-enhanced T1-weighted MR images at 0.2 T. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 584-9.
10. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-25.
11. Bleehen NM: Hyperthermia in the treatment of cancer. *Br J Cancer* 1982; 45 (Suppl 5): 96-100.
12. Boaz TL, Lewin JS, Chung YC, Duerk JL, Clampitt ME, Haaga JR: MR monitoring of MR-guided radiofrequency thermal ablation of normal liver in an animal model. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 64-9.
13. Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983; 7: 700-709.
14. Brandt KR, Charboneau JW, Stephew DH. CT- and US-guided biopsy of the pancreas. *Radiology* 1993; 187: 99-104.
15. Bremer C, Allkemper T, Menzel J, Sulkowski U, Rummeny E, Reimer P. Preliminary clinical experience with laser-induced interstitial thermotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1998; 8: 235-9.

16. Bremer C, Bankert J, Ebert W, Filler T, Reimer P: Genauigkeit der Nekrosedefinition nach LITT mit nekrosespezifischem Gd-Mesoporphyrin im Vergleich zu hochdosiertem Gd-DTPA. 81. Deutscher Röntgenkongress, Wiesbaden. 1.6.-3.6.2000. Fortschr Röntgenstr 2000; 172: S3

17. Boaz TL; Lewin JS; Chung YC; Duerk JL; Clappitt ME; Haaga JR: MR monitoring of MR-guided radiofrequency thermal ablation of normal liver in an animal model. J Magn Reson Imaging 1998; 8: 64-9

18. Buscarini L, Rossi S. Technology for Radiofrequency Thermal Ablation of Liver Tumors. Semin Laparosc Surg. 1997; 4: 96-101.

19. Cascinu S, Silva RR, Barni S, Labianca R, Frontini L, Piazza E. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Br J Cancer 1999; 80: 1595-1598.

20. Choi SI, Jiang CZ, Lim KH, Kim ST, Lim CH, Gong GY, Lim TH: Application of breath-hold T2-weighted, first-pass perfusion and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging for assessment of myocardial viability in a pig model. J Magn Reson Imaging 2000; 11: 476-80

21. Chong WK. Radiofrequency ablation of liver tumors. J Clin Gastroenterol. 2001; 32 : 372-4.

22. Claussen CD. Interventionelle radiologische Therapien maligner Lebertumoren. Fortschr Röntgenstr 1994; 160: 395-6.

23. de Crespigny AJ, Howard D, D'Arceuil H, Muller H, Agoston AT, Seri S, Hashiguchi Y, Fujimoto C, Nakatani A, Moseley ME. Dynamic contrast-enhanced MRI of Implanted VX2 tumors in rabbit muscle: comparison of Gd-DTPA and NMS60. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1297-305
24. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2000; 232: 381-91.
25. Daniel BL. Intraprocedural magnetic resonance imaging-guided interventions in the breast. *Top Magn Reson Imaging* 2000; 11: 184-90
26. Dickinson RJ, Hall AS, Hind AJ, Young IR. Measurement of changes in tissue temperature using MR imaging. *J Comp Assist Tomogr* 1986; 10: 468-472.
27. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
28. Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H: Minimal invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakout. *Radiographics* 2000; 20: 9 –27.
29. Dondelinger RF, Ghysels MP, Brisbois P. Relevant radiological anatomy of the pig as a training model in interventional radiology. *Eur Radiol* 1998; 8: 1254-1273.
30. Duda SH, Laniado M, Kopp AF, Gronewaller E, Aicher KP, Pavone P, Jehle E, Claussen CD. Superparamagnetic iron oxide: detection of focal liver lesions at high-field-strength MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 309-14.

31. Eyrich GK, Bruder E, Hilfiker P, Dubno B, Quick HH, Patak MA, Gratz KW, Sailer HF. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) in lymphangiomas of the head and neck. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 467-76.

32. Felix R, Schorner W, Laniado M, Niendorf HP, Claussen C, Fiegler W, Speck U. Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DTPA. *Radiology*. 1985; 156: 681-8.

33. Felix R, Schorner W, Laniado M, Semmler W. Kontrastmittel in der Magnetischen Resonanz-Tomographie. Eine Übersicht. Teil 2: Radiologische Grundlagen, Untersuchungstechnik und klinische Anwendung von Gadolinium-DTPA in der Diagnostik intracranieller Tumore. *Fortschr Röntgenstr* 1985; 143: 9-14.

34. Felix R, Semmler W, Schorner W, Laniado M. Kontrastmittel in der Magnetischen Resonanz-Tomographie. Eine Übersicht. 1. Physiko-chemische und pharmakologische Grundlagen von MR-Kontrastmitteln am Beispiel von Gadolinium-DTPA. *Fortschr Röntgenstr* 1985; 142: 641-6.

35. Feyh J, Gutmann R, Leunig A, Jager L, Reiser M, Saxton RE, Castro DJ, Kastenbauer E. MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method. *J Clin Laser Med Surg*. 1996; 14: 361-6.

36. Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Muller FP, Schoepp C, Verreet PR. Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0.5 Tesla MRI system: Technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 729-37

37. Fielding DI, Buonaccorsi G, Hanby A, Hetzel MR, Bown SG. Interstitial laser photocoagulation of normal lung parenchyma in rats. *Thorax* 1998; 53: 692-7.

38. Filler TJ, Bremer C, Peuker ET, Bankert J, Kreft G, Reimer P. Pathomorphologie der Laser-induzierten interstitiellen Tumor-Thermotherapie an der Leber. *Radiologe* 2001; 41: 181-186.
39. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi, T: Tumor Ablation with Radio-frequency Energy. *Radiology* 2000; 217: 633-646.
40. Germer CT, Isbert CM, Albrecht D, Ritz JP, Schilling, Roggan A, Wolf KJ, Müller G, Buhr HJ: Laser-induced thermotherapy for the treatment of liver metastasis: correlation of gadolinium-DTPA-enhanced MRI with histomorphologic findings to determine criteria for follow-up monitoring. *Surg Endosc* 1998; 12:1317-1325.
41. Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP, Muller G, Buhr HJ. Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg* 1999; 230: 55-62.
42. Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Mueller G, Boese-Landgraf J, Wolf KJ, Deimling M: Magnetic resonance imaging-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Invest Radiol* 1994; 29: 345 - 51.
43. J. C. Gilbert, B. Rubinsky, M. S. Roos, S. T. S. Wong, K. M. Brennan. 1993. MRI-monitored cryosurgery in the rabbit brain. *Magn Res Imaging* 11: 1155-1164.
44. Gillams AR, Lees WR: Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 656–661.

45. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del Viscovo L, Alaia A, Caturelli E. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *Eur J Ultrasound* 2000; 11: 181-8.
46. Giorgio A, Tarantino L, De Stefano G, Farella N, Catalano O, Cusati B, Del Viscovo L, Alaia A. [The echo-guided interstitial laser photocoagulation of malignant liver tumors. The authors' personal technic, immediate results and short-term complications in patients with normal and altered liver function]. *Radiol Med (Torino)* 2000; 99: 264-9.
47. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, del Viscovo L, Alaia A, Lettieri G. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: long-term results in 268 patients. *Eur J Ultrasound*. 2000; 12: 145-54.
48. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 392-401.
49. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer*. 2000; 88: 2452-63.
50. Goslin R, Steele G, Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J: Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 749-54.
51. Hamm B, Staks T, Taupitz M, Maibauer R, Speidel A, Huppertz A, Frenzel T, Lawaczek R, Wolf KJ, Lange L: Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4: 659-68.

52. Hamm B, Mahfouz AE; Taupitz M; Mitchell DG; Nelson R; Halpern E; Speidel A; Wolf KJ; Saini S. Liver metastases: improved detection with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging? *Radiology*. 1997; 202: 677-82

53. Hamm B, Thoeni RF; Gould RG; Bernardino ME; Luning M; Saini S; Mahfouz AE; Taupitz M; Wolf KJ Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1994; 190: 417-23

54. Hashimoto D, Takami M, Idezuki Y. In depth radiation therapy by YAG laser for malignant tumors in the liver under ultrasonic imaging (abstr). *Gastroenterology* 1985; 88: 1663.

55. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, de Man RA, Tilanus HW, Kuiper JW, Pattynama PM, Ijzermans JN. Treatment of non-resectable liver tumors with percutaneous interstitial laser coagulation while interrupting blood circulation to the liver. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1542-8.

56. Helfmann J, Brodzinski T: Thermische Wirkungen. In (Hrsg.: Berlien, Müller) *Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik*. Landsberg/Lech: ecomed Verlagsgesellschaft. 1989. ISBN 3-609-70510-8. Kapitel II-3.3: 1-8.

57. Hentschel M, Wust P, Wlodarczyk W, Frenzel T, Sander B, Hosten N, Felix R. Non-invasive MR thermometry by 2D spectroscopic imaging of the Pr[MOE-DO3A] complex. *Int J Hyperthermia* 1998; 14: 479-493

58. Hindre F, Le Plouzennec M, Certaines JD de, Foultier MT, Patrice T, Simmonneaux G: Tetra-p-amonophenylporphyrin conjugated with Gd-DTPA: tumor-specific contrast agent for MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 59-65.

59. Hohenberger P, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C. Leberresektion bei Patienten mit Metastasen colorektaler Carcinome. Ergebnisse und prognostische Faktoren. Chirurg. 1988; 59: 410-7.
60. Hofmann B, Bogdanov A Jr, Marecos E, Ebert W, Semmler W, Weissleder R. Mechanism of gadophrin-2 accumulation in tumor necrosis. J Magn Reson Imaging. 1999; 9: 336-41.
61. Holtkamp W: Perkutane minimalinvasive Entfernung von Lebertumoren. Onkologie 2001;24 Suppl S1:59-64
62. Hosten N, Stroszczynski C, Puls R, Kreissig R, Herbel A, Felix R: Laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: Follow-up with gadopentetate-dimeglumine-enhanced MRI. Imaging Decisions MRI 1999; 3: 9-15.
63. Hosten N, Puls R, Kreissig R, Wlodarczyk W, Stroszczynski C, Hentschel M, Felix R: In vivo temperature measurements and MR-thermometry during laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) of liver metastasis. Eur Radiol. 2000; 10 Suppl.1: 245.
64. Hosten N, Stroszczynski C, Puls R, Amthauer H, Lemke A, Kreissig R, Herbel A, Felix R: Percutaneous laser induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: Clinical applications of image fusion of MR and PET. 12th European Congress of Radiology, 5.-10.März 2000, Wien. Eur Radiol 2000;10 Suppl.1: 378.
65. Huppert PE, Trubenbach J, Schick F, Pereira P, König C, Claussen CD. MRT-gestützte perkutane Radiofrequenzablation hepatischer Neoplasien. Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 692-700.

66. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, Baum J, Singer S, Jolesz FA. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology*. 2001; 219: 176-85.
67. Jaffe-BM, Donegan-WL, Watson-F, Spratt-JS: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 1 -11.
68. Jager L, Muller-Lisse GU, Gutmann R, Feyh J, Thoma M, Reiser M. Initial results with MRI-controlled laser-induced interstitial thermotherapy of head and neck tumors. *Radiologe*. 1996; 36: 236-44.
69. Jolesz FA, Bleier AR, Jakob P, Ruenzel PW, Huttli K, Jako GJ: MR imaging of laser-tissue interactions. *Radiology* 1988; 168: 249–253.
70. Kahn T, Bettag M, Ulrich F, Schwarzmaier HJ, Schober R, Furst G, Modder U. MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 519-32.
71. Kahn T, Harth T, Kiwit JC, Schwarzmaier HJ, Wald C, Modder U. In vivo MRI thermometry using a phase-sensitive sequence: preliminary experience during MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 160-4.
72. Kahn T, Harth T, Schwabe B, Schwarzmaier HJ, Mödder U: MR-tomographische Temperaturquantifizierung bei 1.5 T in vitro: Vergleich von schnellen T1-Parameterbildern und einer phasensensitiven Sequenz. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 187–193.
73. Kawai J, Takahashi M, Kato N, Takashima K, Miyazawa T: Comparison of a 1.0 molar and a 0.5 molar formulation of gadobutrol in dynamic MR imaging of the liver in rats with hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1999; 7: 91-7

74. Kelly DM and Benjamin GS. Pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 19-28.
75. Koenig SH, Kellar KE. Blood-pool contrast agents for MRI: a critical evaluation. *Acad Radiol* 1998; 5 Suppl 1:S200-5
76. Knollmann FD, Bock JC, Rautenberg K, Beier J, Ebert W, Felix R. Differences in predominant enhancement mechanisms of superparamagnetic iron oxide and ultrasmall superparamagnetic iron oxide for contrast enhanced portal magnetic resonance angiography. Preliminary results of an animal study original investigation. *Invest Radiol* 1998; 33: 637-43.
77. Kopp AF, Laniado M, Dammann F, Stern W, Gronewaller E, Balzer T, Schimpfky C, Claussen CD. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology*. 1997; 204: 749-56.
78. Korn AP. Endometrial cryoablation and thermal ablation. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43: 575-83.
79. Kuszyk BS, Boitnott JK, Choti MA, Bluemke DA, Sheth S, Magee CA, Fishman EK: Local tumor recurrence following hepatic cryoablation: radiologic-histopathologic correlation in a rabbit model. *Radiology* 2000; 217: 477-486.
80. Laniado M, Kopp AF. Liver-specific contrast media: a magic bullet or a weapon for dedicated targets? *Radiology* 1997; 205: 319-22.
81. Lardo A, McVeigh ER, Jumrussirikul P, Berger RD, Clkins H, Lima J, Halperin HR: Visualization and temporal/spatial characterization of cardiac radiofrequency ablation lesions using magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102:698-705.

82. Lauffer RD: Targeted relaxation enhancement agents for MRI. *Magn Reson Med* 1991; 22: 339-342.
83. Lee FT, Chosy SG, Littrup PJ, Warner TF, Kuhlman JE, Mahvi DM. CT-monitored percutaneous cryoablation in a pig liver model: pilot study. *Radiology* 1999; 211: 687-692
84. Lees WR, Gilliams AR, Whitelaw D, Bown SG, Hatfield AR. CT guided percutaneous treatment of pancreatic cancer with photodynamic therapy. *Radiology* 1998; 209 (P): 449.
85. Lein M, Koenig F, Misdraji J, McDougal WS, Jung K, Loening SA, Hasan T, Ortel B. Laser-induced hyperthermia in rat prostate cancer: role of site of tumor implantation. *Urology* 2000; 56: 167-72.
86. Lemke AJ, Sander B, Balzer T, Geens V, Hosten N, Felix R: Verträglichkeit und Indikationen für Gadobutrol bei Patienten mit ZNS-Tumoren. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 591-8.
87. Li KPC, Jeffrey RB, Kandil A: Experimental hepatic tumor necrosis: Comparison of spin-echo and pulsed magnetization transfer contrast magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1993; 28: 892-902.
88. Lin G, Gustafson T, Hagerstrand I, Lunderquist A. CT demonstration of low density ring in liver metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:450-452.
89. Liu JB, Goldberg BB, Merton DA, Rawool NM, Needleman L, Forsberg F: The role of contrast-enhanced sonography for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Ultrasound Med* 2001, 20: 517-523.
90. Lohr M, Holfmeyer A, Kroger J et al.: Microencapsulated cell-mediated treatment of inoperable pancreatic carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 1591-2.

91. McDannold O, Hynynen K, Wolf D, Wolf G, Jolesz F. MRI evaluation of thermal ablation of tumors with focused ultrasound. *J Magn Reson Imaging*. 1998; 8: 91-100.
92. Malone DE, Wyman DR, DeNardi FG, McGrath FP, De Gara CJ, Wilson BC. Hepatic interstitial laser photocoagulation. An investigation of the relationship between acute thermal lesions and their sonographic images. *Invest Radiol*. 1994; 29: 915-21.
93. Malone DE, Wyman DR, Moote DJ, DeNardi FG, Mori H, Swift C, Lewis R, Stevenson GW, Wilson BC. Sonographic changes during hepatic interstitial laser photocoagulation. An investigation of three optical fiber tips. *Invest Radiol*. 1992; 27: 804-13.
94. Marchal G; Ni Y; Herijgers P; Flameng W; Petre C; Bosmans H; Yu J; Ebert W; Hilger CS; Pfefferer D; Semmler W; Baert AL: Paramagnetic metalloporphyrins: infarct avid contrast agents for diagnosis of acute myocardial infarction by MRI. *Eur Radiol* 1996; 6: 2-8
95. Masters A, Steeger AC, Lees WR, Walmsley KM, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases. *Br J Cancer* 1992; 66: 518 - 522.
96. Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y, Yamamoto K, Kubo N, Nakase Y. Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating. *Pancreas* 2000; 20: 14-20.
97. Matsumoto R, Mulkern RY, Hushek SG, Jolesz FA. Tissue temperature monitoring for thermal interventional therapy: comparison of T1-weighted MR sequences. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 65-70.
98. Matthews K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP et al.: Biological effects of intrahepatic Nd:YAG photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 78: 518 -23.

99. Merkle EM, Haaga JR, Duerk JL, Jacobs GH, Brambs HJ, Lewin JS. MR imaging –guided radio-frequency thermal ablation in the pancreas in a porcine model with a modified clinical C-arm system. *Radiology* 1999; 213: 461-467.

100. Miller S, Eckstein FS, Vogel U, Hahn U, Scheule AM, Nagele T, Schick F, Claussen CD: MR-Signalverhalten des 4 Wochen alten okklusiven Myokardinfarktes im Tierexperiment. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 527-33.

101. Mintorovich J, Shamsi K: Eovist and Resovist Injection: two new liver-specific contrast agents for MRI. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: Suppl 3: 37 – 40.

102. Mueller-Lisse UG, Frimberger M, Schneede P, Heuck AF, Muschter R, Reiser MF. Perioperative prediction by MRI of prostate volume six to twelve months after laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Magn Reson Imaging*. 2001; 13: 64-8.

103. Mueller-Lisse UG, Thoma M, Faber S, Heuck AF, Muschter R, Schneede P, Weninger E, Hofstetter AG, Reiser MF. Coagulative interstitial laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia: online imaging with a T2-weighted fast spin-echo MR sequence--experience in six patients. *Radiology*. 1999; 210: 373-9.

104. Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y et al.:Treatment of hepatocellular carcinoma : value of percutaneous microwave coagulation. *AJNR* 1995; 164: 1159 –64.

105. Murakami T, Kim T, Takamura M et al. Evaluation of regional liver damage by magnetic resonance imaging with superparamagnetic iron oxide in rat liver. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 148-155

106. Ni Y, Marchal G, Yu J, Lukito G, Petré C, Wevers M, Baert AL, Ebert W, Hilger CS, Maier FK, Semmler W: Localization of metalloporphyrin induced “specific” enhancement in experimental liver tumors: comparison of MRI, microangiographic and histologic findings. *Acad Radiol* 1995; 2: 687-699.
107. Ni Y; Petre C; Miao Y; Yu J; Cresens E; Adriaens P; Bosmans H; Semmler W; Baert AL; Marchal G: Magnetic resonance imaging-histomorphologic correlation studies on paramagnetic metalloporphyrins in rat models of necrosis. *Invest Radiol* 1997; 32: 770-9
108. Ni Y, Adzamli K, Miao Y, Cresens E, Yu J, Periasamy MP, Adams MD, Marchal G. MRI contrast enhancement of necrosis by MP-2269 and gadophrin-2 in a rat model of liver infarction. *Invest Radiol* 2001; 36: 97-103
109. Ni Y, Pislaru C, Bosmans H, Pislaru S, Miao Y, Bogaert J, Dymarkowski S, Yu J, Semmler W, Van de Werf F, Baert AL, Marchal G. Intracoronary delivery of Gd-DTPA and Gadophrin-2 for determination of myocardial viability with MR imaging. *Eur Radiol.* 2001; 11: 876-83.
110. Nicoli N, Casaril A, Marchiori L, Mangiante G, Marini G, Colombari R, Portuese A, Hasheminia AR. Intraoperative and percutaneous radiofrequency thermal ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Chir Ital* 2000; 52: 29-40.
111. Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuse tip: a pilot clinical study. *Radiology* 1993; 187: 333-337.
112. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al.: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254–1262.

113. Oettle H, Arning M, Pelzer U, Arnold D, Stroszczyński C, Langrehr J, Reitzig P, Kindler M, Herrenberger J, Musch R, Korsten EW, Huhn D, Riess H.: A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naïve advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1267-72.

114. Ogan M, Revel D, Brasch R: Metalloporphyrins as tumor-seeking MRI contrast media and as a potential selective treatment sensitizer. *Invest Radiol* 1987; 22: 822-828.

115. Olsrud J, Wirestam R, Brockstedt S, Nilsson AM, Tranberg KG, Stahlberg F, Persson BR. MRI thermometry in phantoms by use of the proton resonance frequency shift method: application to interstitial laser thermotherapy. *Phys Med Biol* 1998; 43: 2597-2613.

116. Orth K, Russ D, Steiner R, Beger HG, Dynamische interstitielle Laserapplikation zur Therapie sekundärer Lebertumoren. *Chirurg* 1997; 68: 1268-1274.

117. Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, Caspani B, Magnolfi F, Bianchini A, Anelli V, Pacella S, Rossi Z.: Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 2001; 219: 669-78.

118. Parker SL, Tong T, Bold S, Wingo PA. Cancer statistics. 1997. *CA Cancer Clin* 1997; 47: 5-27.

119. Pass H: Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use (review). *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-456.

120. Pfreundner L, Baier K, Schwab F, Willner J, Bratengeier K, Flentje M, Feustel H, Fuchs KH: 3D-CT-geplante interstitielle HDR-Brachytherapie + perkutane Bestrahlung und Chemotherapie bei inoperablen Pankreaskarzinomen. Methodik und klinische Ergebnisse. Strahlenther Onkol 1998; 174: 133-141
121. Pignoli E, Marchesini R, Curti L, Sichirollo AE, Tomatis S, Musumeci R. Potential and limitations of magnetic resonance imaging for real-time monitoring of interstitial laser phototherapy. Acad Radiol 1995; 2: 741-747.
122. Prapavat V, Roggan A, Walter J, Beuthan J, Klingbeil U, Muller G. In vitro studies and computer simulations to assess the use of a diode laser (850 nm) for laser-induced thermotherapy (LITT). Lasers Surg Med 1996; 18: 22-33
123. Puls R, Hosten N, Stroszczyński C, Kreissig R, Felix R: Laserinduzierte Thermotherapie: Anwendungen runder und spitzer Applikatorsysteme – Erste Erfahrungen. Fortschr Röntgenstr 2001;173: 263-265
124. Reimer P, Jahnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknecht N, Saini S. Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. Radiology 2000; 217: 152-8
125. Reimer P, Müller M, Marx C, et al. T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration—preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. Radiology 1998; 209:831-836.
126. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Clinical results with Resovist: a phase 2 clinical trial. Radiology 1995; 195:489-496.

127. Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A, Wendt M, Wolf KJ. Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen mit einem offenen 0.2T MRT. Fortschr Röntgenstr 2000;172:175-179

128. Roggan A, Bindig U, Wäsche W, Zgoda F. Wirkungsmechanismen von Laserstrahlung im biologischen Gewebe: Eigenschaften von biologischen Geweben. In (Hrsg.: Berlien, Müller) Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik. Landsberg/Lech: ecomed Verlagsgesellschaft. 1989. ISBN 3-609-70510-8. Kapitel II-3.1: 1-34.

129. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchiano A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. Radiology. 2000;217:119-26.

130. Saeed M, Wendland M, Masui T, Yu KK, Li J, Derugin N, Higgins CB: Dual mechanisms for change in myocardial signal intensity by means of a single MR contrast medium: dependence on concentration and pulse sequence. Radiology 1993; 186: 175-182.

131. Savage SJ, Gill LS: Renal tumor ablation. energy-based technologies. World J Urol 2000; 18: 283-288.

132. Scheele J, Altendorf-Hofmann A: Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg 1999; 384: 313-27.

133. Schlag P. Current questions related to an optimal treatment of colorectal liver metastases. J Surg Oncol Suppl. 1991; 2: 104-7.

134. Schlag PM, Hunerbein M, Hohenberger P. Surgical and multimodality approaches to liver metastases. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 213: 241-255.

135. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer--competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol*. 1990; 16: 360-5.
136. Schnall SF, Macdonald JS: Chemotherapy of Adenocarcinoma of the Pancreas. *Sem Oncol* 1996; 23: 220-228.
137. Schroder T, Castren-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M. Interstitial laser treatment of malignant tumours: initial experience. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:47-54.
138. Schwarzmaier HJ, Yaroslavsky IV, Yaroslavsky AN, Fiedler V, Ulrich F, Kahn T. Treatment planning for MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors--the role of blood perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 1998; 8: 121-7.
139. Seifert JK, Morris DL. Cryotherapy of the resection edge after liver resection for colorectal cancer metastases. *Aust N Z J Surg*. 1998; 68:725-8.
140. Seifert JK, Achenbach T, Heintz A, Bottger TC, Junginger T. Cryotherapy for liver metastases. *Int J Colorectal Dis*. 2000; 15: 161-6.
141. Semelka RC, Ascher SM. MRI of the pancreas - State of the art. *Radiology* 1993; 188: 593-602
142. Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000; 215 :89-94
143. Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997; 205: 209-13

144. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, vanSonnenberg E, Zou KH, Kacher DF, Morrison PR, Jolesz FA: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy of liver tumors: initial experience. *Radiology* 2000; 217: 657-64.
145. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 2:S200-6.
146. Stadelmann O, Safrany L, Löffler A, Miederer SE, Popp J, Käufer C, Sobbe A: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Endoscopy* 1974; 6: 84-93.
147. Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J: Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection of healthy volunteers. *Invest Radiol* 1994; 29: 709-715.
148. Stangl R, Altendorf Hofmann A, Charnley RM, Scheele J: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–1410.
149. Stroszczynski C, Hosten N, Stahl H, Wlodarczyk W, Hentschel M, Lemke AJ, Wust P, Felix R: Image-guided interstitial therapies of brain tumours. *Clin MRI* 2000; 7: 3-13.
150. Stroszczynski C, Hosten N, Tunn U, Gaffke G, Puls R, Schlag PM, Felix R: Laser induced thermotherapy: Clinical experiences in treatment of bone tumors, 11. European Congress of Radiology, Wien, 1.3.-6.3. 2001. *Eur Radiol* 2001; 11: B519.

151. Stroszczyński C, Hosten N, Puls R, Nagel N, Scholman HJ, Włodarczyk W, Oettle H, Moesta KT, Schlag PM, Felix R. Histopathologic Correlation to MR Findings During and After Laser-induced Thermotherapy (LITT) in a Pig Pancreas Model MR-Guided Percutaneous Laser-Induced Thermotherapy in a Pig Pancreas Model: A Pilot Study. *Invest Rad* 2001; 36: 413-420.

152. Stroszczyński C, Hosten N, Scholman HJ, Nagel S, Oettle H, Langrehr J, Haegerle R, Bloecker T, Grabig A, Puls R, Felix R: Präklinische und erste klinische Ergebnisse der MR-gesteuerten perkutanen interstitiellen Laserphotokoagulation (ILP) beim Pankreaskarzinom. 81. Deutscher Röntgenkongress, Wiesbaden. 1.6.-3.6.2000. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: S5.

153. Stroszczyński C, Hosten N, Speck U, Schlag PM, Puls R, Gaffke G, Grabig A, Felix R: Potential use of Gadobutrol for positive contrast of necrosis induced by laser-induced thermotherapy. 11. European Congress of Radiology, Wien, 1.3.-6.3. 2001. *Eur Radiol* 2001; 11: B116.

154. Stroszczyński C, Hosten N, Puls R, Gaffke G, Gretscher S, Kretschmar A, Schlag PM, Felix R: LITT bei malignen Lebertumoren: Evaluation der sonographischen Prozesskontrolle. *Ultraschall Med* 2001 (in press).

155. Stroszczyński C, Speck U, Gaffke G, Nagel S, Scholmann H, Puls R, Hosten N, Schlag PM, Felix R: Einsatz eines hochmolaren MR Kontrastmittels zur Visualisierung thermo-induzierter Nekrosen: Tierexperimentelle und klinische Daten. 82. Deutscher Röntgenkongress, Wiesbaden, 23.5-26.5.2001. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: S148.

156. Stroszczyński C, Hosten N, Oettle H, Amthauer H, Arnold D, Brunckhorst N, Felix R: Staging and Monitoring of Patients with Pancreatic Cancer and Chemotherapy: Use of Magnetic Resonance Imaging. 12th European Congress of Radiology 1.-5. März 2000. *Eur Radiol* 2000; 10 Suppl.1: 328.

157. Stroszczyński C, Hünnerbein M, Felix R, Schlag PM: Bildgebende Diagnostik des Rektumkarzinoms – Moderne Verfahren und zukünftige Entwicklungen. *Onkologie* 2001; 7: 370-380.
158. Tacke J, Speetzen R, Schorn R, Glowinski A, Großkortenhaus S, Adam G, Rasche V, Rau G, Günther RW. Experimentelle MR-gesteuerte Kryotherapie des Gehirns mit nahezu Echtzeitdarstellung durch radiale k-Raum-Abtastung. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 170: 214-217.
159. Tacke J, Speetzen R, Adam G, Sellhaus B, Glowinski A, Heschel I, Schaffter T, Schorn R, Großkortenhaus S, Rau G, Günther RW: Experimental MR imaging-guided interstitial cryotherapy of the brain. *AJNR* 2001; 22: 431-440.
160. Tacke J, Speetzen R, Heschel I, Hunter DW, Rau G, Günther RW: Imaging of interstitial cryotherapy-an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Cryobiology* 1999; 38: 250-259.
161. Tranberg KG, Møller PH, Hannesson P, Stenram U. Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83: 286-290.
162. Tranberg KG, Møller PH, Hannesson P, Stenram U: Interstitial laser treatment of malignant tumors: initial experience. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 47 – 54.
163. Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211: 447-458.

164. Thomas PR: Radiotherapy for carcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23: 213-219.
165. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Schaefer RM, Ebert W, Geens V, Heindel W: Pharmacokinetics of 1M gadobutrol in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 2000; 35: 35-40.
166. Trubenbach J, Huppert PE, Pereira PL, Ruck P, Claussen CD: Radiofrequenzablation der Leber in vitro: Effektivitätserhöhung mittels perfundierter Sonden. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 633-7.
167. Usatoff V, Habib NA. Update of laser-induced thermotherapy for liver tumors. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 330-2.
168. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: comparison of the superparamagnetic iron oxide Resovist versus gadolinium-DTPA in the same patient. *Invest Radiol* 1996; 31: 696-708.
169. Vogl TJ, Weinhold N, Mack MG, Mueller PK, Scholz WR, Straub R, Roggan A, Felix R. Verifizierung der MR-Thermometrie mittels in vivo intraläsionaler, fluoro-optischer Temperaturmessung für die laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 169: 182 - 188.
170. Vogl T, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 29.
171. Vogl TJ, Germer C, Mack MG: Therapiestudie zu Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 839.

172. Vogl TJ, Mueller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Riess H, Felix R. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995; 196: 257-265.
173. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A, Straub R, Eichler KC, Muller PK, Knappe V, Felix R. Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 1998; 209: 381-5.
174. Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Bottger M, Mack MG. Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipment(s), procedure(s) - side effects, complications and results. *Eur J Ultrasound* 2001;13:117-27
175. Vogl TJ, Mack MG, Muller P, Phillip C, Bottcher H, Roggan A, Juergens M, Deimling M, Knobber D, Wust P, Felix R. Recurrent nasopharyngeal tumors: preliminary clinical results with interventional MR imaging--controlled laser-induced thermotherapy. *Radiology*. 1995; 196: 725-33.
176. Vogler H, Platzek J, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Raduechel B, Press WR: Preclinical evaluation of gadubutrol: a new, extracellular contrast agent for magnetic resonance imaging. *Eur J Radiology* 1995; 21: 1-10.
177. Wallace JR, Christians KK, Quiroz FA, Foley WD, Pitt HA, Quebbeman EJ. Ablation of liver metastasis: is preoperative imaging sufficiently accurate? *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 98 – 107.
178. Warshaw AL, del Fernandez CC. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992, 326: 455-462.
179. Webb AG, Wong M, Niesman M, Kolbeck M, Wilmes L, Magin RL, Suslick KS. In vivo NMR thermometry with liposomes containing ⁵⁹Co complexes. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 821-827.

180. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al.: Haematogeneous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150: 195–203.
181. Winter TC 3rd, Takayasu K, Muramatsu Y: Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 379-87.
182. Whelan WM, Wyman DR. Dynamic modeling of interstitial laser photocoagulation: implications for lesion formation in liver in vivo. *Lasers Surg Med* 1999; 24: 202-8.
183. Wlodarczyk W, Boroschewski R, Hentschel M, Wust P, Monich G, Felix R. Three-dimensional monitoring of small temperature changes for therapeutic hyperthermia using MR. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 165-174.
184. Wlodarczyk W, Hentschel M, Wust P, Noeske R, Hosten N, Rinneberg H, Felix R. Comparison of four magnetic resonance methods for mapping small temperature changes. *Phys Med Biol* 1999; 44: 607-24
185. Yamanaka N, Tanaka T, Oriyama T et al. Microwave coagulonecrotic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996; 20: 1076 – 1081.
186. Yoshiokaa H, Itai Y, Saida Y, Mori K, Mori H, Okumura T. Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, et al. Overestimating the size of hepatic malignancy on helical CT during arterial portography: equilibrium phase CT and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:713-719.
187. Yoshiokaa H, Itai Y, Saida Y, Mori K, Mori H, Okumura T. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging for early and late radiation-induced hepatic injuries. *Magn Reson Imaging* 2000; 18:1079-88

188. Zhang Y, Samulski TV, Joines WT, Mattiello J, Levin RL, LeBihan D. On the accuracy of noninvasive thermometry using molecular diffusion magnetic resonance imaging. *Int J Hyperthermia* 1992; 8: 263-74.

Danksagung

Herr Prof. Dr. Dr. h.c. R. Felix, Direktor der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité, mein klinischer und wissenschaftlicher Lehrer, hat die Arbeit ermöglicht und in allen Stadien großzügig unterstützt. Ihm gebührt mein besonderer Dank.

Dem Direktor der Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie der Charité Campus Buch, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. P. M. Schlag danke ich für die konstruktive Unterstützung der klinischen Untersuchungen und für die immer freundliche und sehr hilfreiche Durchsicht der Ergebnisse.

Herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. N. Hosten für die Unterstützung der Projekte und die Begleitung meiner wissenschaftlichen Arbeit von ihren Anfängen an.

Herrn Prof. U. Speck verdanke ich wertvolle Hinweise und Anregungen für die experimentellen und klinischen Untersuchungen.

Herr Dr. med. vet. S. Nagel von der tierexperimentellen Einrichtung der Charité Campus Virchow hat mit unermüdlichem Einsatz die tierexperimentellen Untersuchungen begleitet. Herr Dr. rer. nat. W. Wlodarczyk aus der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité hat durch eine von ihm entwickelte Sequenz und die Beratung bei mathematischen Fragen sehr geholfen. Beiden danke ich besonders.

Herrn Dr. H. J. Scholman vom Pathologischen Institut der Charité danke ich für die Durchführung der makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen. Ebenso möchte ich Frau A. Grabig für die Aufarbeitung der Präparate im Rahmen ihrer Dissertation danken.

Mein verbindlicher Dank gilt Herrn Dr. med. H. Oettle von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Campus Virchow und Herrn Dr. A. Kretzschmar von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Charité Campus Buch für die Unterstützung der klinischen Projekte.

Meinen Kollegen, insbesondere Herrn Dr. R. Puls und Herrn Dr. G. Gaffke, danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Die MTRA und Krankenpflegerinnen der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité Campus Virchow-Klinikum sowie der Robert-Rössle-Klinik, und hier insbesondere Herr M. Küper und Schwester J. Rothe haben zum Gelingen jeder einzelnen klinischen Untersuchung ganz wesentlich beigetragen.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß der Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler und technischen Hilfskräfte und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 17.11.01

Dr. Christian Stroszczyński